

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER  
FACULTÉ DE MÉDECINE

---

# ÉTUDE DU DÉFICIT CONGÉNITAL EN FACTEUR STUART

(A propos de deux cas)

---

## THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 20 mars 1964

par

M<sup>me</sup> Françoise GAUTHIER

née le 28 février 1935 à Montpellier

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

---

Examineurs  
de la thèse

MM. CAZAL, professeur, *Président*.  
CADÉRAS DE KERLEAU, professeur.  
BERTRAND, professeur,  
IZARN, maître de conférence, agrégé.

Assesseurs.

---

Mars 1964



**ÉTUDE  
DU DÉFICIT CONGÉNITAL  
EN FACTEUR STUART  
(A propos de deux cas)**



UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER  
FACULTÉ DE MÉDECINE

---

ÉTUDE  
DU DÉFICIT CONGÉNITAL  
EN FACTEUR STUART

(A propos de deux cas)

---

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 20 mars 1964

par

**M<sup>me</sup> Françoise GAUTHIER**

née le 28 février 1935 à Montpellier

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

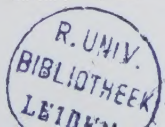
---

Examineurs  
de la thèse

MM. CAZAL, professeur, *Président*.  
CADÉRAS DE KERLEAU, professeur.  
BERTRAND, professeur,  
IZARN, maître de conférence, agrégé.

Assesseurs.

Mars 1964



# FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

## PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTÉ

### PROFESSEURS HONORAIRES

MM. L. RIMBAUD, G. BOUDET, EUZIÈRE, *doyen honoraire*, J. DELMAS, CARRIEU, MARGAROT, PECH,  
AIMES, ÉTIENNE, LAPEYRE, GRANEL, DEJEAN, TERRACOL, GIRAUD, *doyen honoraire*,  
G. ROUX, CARRÈRE.

### PROFESSEURS

|                                                                           | MM.                                        |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Anatomie .....                                                            | DE RIBET                                   |
| Histologie .....                                                          | TURCHINI, <i>doyen</i>                     |
| Biologie .....                                                            | SENTEIN                                    |
| Physiologie .....                                                         | HÉDON                                      |
| Physiologie appliquée et pharmacodynamie .....                            | LOUBATIÈRES                                |
| Chimie biologique médicale et toxicologie .....                           | CRISTOL                                    |
| Biochimie .....                                                           | MONNIER                                    |
| Physique médicale .....                                                   | BÈNÈZECH                                   |
| Anatomie pathologique et hématologie .....                                | CAZAL                                      |
| Microbiologie et virologie .....                                          | J. ROUX                                    |
| Histoire naturelle médicale parasitologie et médecine exotique .....      | HARANT, 2 <sup>e</sup> <i>assesseur</i>    |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                               | P. PAGES                                   |
| Pathologie expérimentale .....                                            | PASSOUANT                                  |
| Thérapeutique et clinique des maladies infectieuses .....                 | JANBON                                     |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                            | BERT                                       |
| Hygiène .....                                                             | BOUCOMONT                                  |
| Médecine légale et médecine sociale .....                                 | FOURCADE                                   |
| Technique opératoire et chirurgie expérimentale .....                     | MARCHAL                                    |
| Pathologie médicale et physiopathologie clinique .....                    | L. BERTRAND                                |
| Carcinologie .....                                                        | LAMARQUE                                   |
| Électro-radiologie .....                                                  | BÉTOULIÈRES                                |
| Stomatologie .....                                                        | FRANCHEBOIS                                |
| Obstétrique théorique .....                                               | DURAND                                     |
| Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales .....                  | ROMIEU                                     |
| Clinique propédeutique médicale .....                                     | A. BALMÈS                                  |
| Clinique médicale .....                                                   | BOULET                                     |
| » » .....                                                                 | A. PUECH, 1 <sup>er</sup> <i>assesseur</i> |
| Clinique chirurgicale .....                                               | JOYEUX                                     |
| » » .....                                                                 | MOURGUE-MOLINES                            |
| Clinique obstétricale .....                                               | CADÉRAS DE KERLEAU                         |
| Clinique des maladies mentales et nerveuses .....                         | LAFON                                      |
| Clinique des maladies des enfants et hygiène du 1 <sup>er</sup> âge ..... | CHAPTAL                                    |
| Clinique de dermatologie et syphiligraphie .....                          | P. RIMBAUD                                 |
| Clinique pneumo-phthisiologique .....                                     | Joseph VIDAL                               |
| Clinique rhumatologique .....                                             | SERRE                                      |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....                       | LAPEYRIE                                   |
| Clinique urologique .....                                                 | TRUC                                       |
| Clinique ophtalmologique .....                                            | VIALLEFONT                                 |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie et chirurgie maxillo-faciale .....      | GUERRIER                                   |
| Clinique neuro-chirurgicale .....                                         | GROS                                       |
| Clinique de chirurgie thoracique .....                                    | NÈGRE                                      |
| Clinique cardiologique et cardiologie expérimentale .....                 | LATOUR                                     |
| Clinique des maladies métaboliques et endocriniennes .....                | MIROUZE                                    |

## PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

|                                 |          |
|---------------------------------|----------|
|                                 | MM.      |
| Histologie .....                | BONHOMME |
| Biologie .....                  | CHARDON  |
| Microbiologie .....             | RENOUX   |
| Parasitologie .....             | RIOUX    |
| Pédiatrie et puériculture ..... | JEAN     |
| Cardiologie .....               | P. PUECH |

## PROFESSEURS SANS CHAIRE

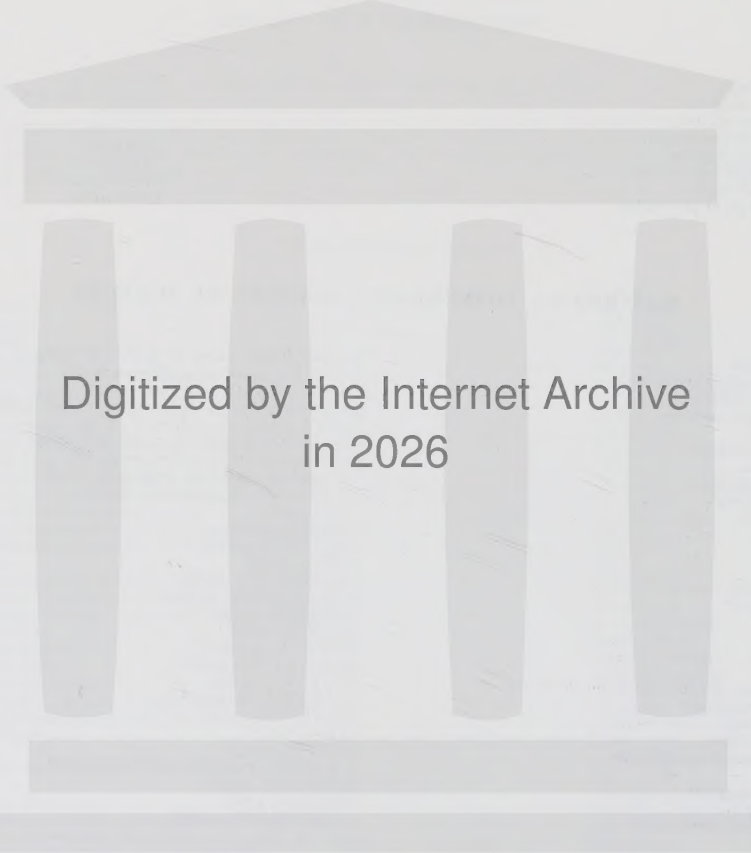
|                                 |                   |
|---------------------------------|-------------------|
| Physiologie .....               | MACABIES          |
| Chimie médicale .....           | CRASTES DE PAULET |
| Physique médicale .....         | SUQUET            |
| Anatomie pathologique .....     | A. PACÈS          |
| Médecine générale .....         | BARJON            |
| Pathologie expérimentale .....  | CADILHAC          |
| Pharmacologie .....             | BOUYARD           |
| Neurologie et psychiatrie ..... | LABAUGE           |

## MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

|                                              |                                                        |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Anatomie .....                               | RABISCHONG, <i>maître de conférences agrégé</i>        |
| Histologie et embryologie .....              | CATAYÉE, <i>maître de conférences agrégé</i>           |
| Chimie médicale .....                        | FLOCH, <i>maître de conférences agrégé</i>             |
| Physique médicale .....                      | MACNAN DE BERNIER, <i>maître de conférences agrégé</i> |
| — .....                                      | LLORY, <i>maître de conférences agrégé</i>             |
| Pharmacologie .....                          | Mlle MARIANI, <i>maître de conférences agrégé</i>      |
| Hygiène .....                                | BRUNEL, <i>maître de conférences agrégé</i>            |
| Anesthésiologie .....                        | DU CAILLAR, <i>maître de conférences agrégé</i>        |
| Hématologie .....                            | IZARN, <i>maître de conférences agrégé</i>             |
| Médecine .....                               | LÉVY, <i>agrégé</i>                                    |
| — .....                                      | VALLAT, <i>agrégé</i>                                  |
| — .....                                      | HERTAULT, <i>agrégé</i>                                |
| — .....                                      | SIMON, <i>agrégé</i>                                   |
| Chirurgie .....                              | CARABALONA, <i>agrégé</i>                              |
| — .....                                      | BORIES-AZEAU, <i>agrégé</i>                            |
| — .....                                      | VERNHET, <i>agrégé</i>                                 |
| — .....                                      | BAUMEL, <i>agrégé</i>                                  |
| — .....                                      | PRIOTON, <i>agrégé</i>                                 |
| — .....                                      | Jacques VIDAL, <i>agrégé</i>                           |
| Médecine légale et médecine du travail ..... | GUYENOT, <i>agrégé</i>                                 |
| Neurochirurgie .....                         | VLAHOVITCH, <i>agrégé</i>                              |
| Neurologie et psychiatrie .....              | MINVIELLE, <i>agrégé</i>                               |
| Obstétrique .....                            | VIALA, <i>agrégé</i>                                   |
| Pédiatrie et puériculture .....              | BONNET, <i>agrégé</i>                                  |
| — .....                                      | J. BALMÈS, <i>maître de conférences agrégé</i>         |
| Ophthalmologie .....                         | C. BOUDET, <i>agrégé</i>                               |
| Urologie .....                               | GRASSET, <i>agrégé</i>                                 |
| Maladies infectieuses .....                  | A. BERTRAND, <i>agrégé</i>                             |

## ENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

Des conférences annexes régulières renforcent l'enseignement de base de ces diverses disciplines. D'autre assurent des enseignements complémentaires (embryologie, sérologie, chirurgie de la tuberculose, clinique des maladies digestives, médecine exotique, médecine du travail, biologie de l'éducation physique, etc...).



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## A MA MÈRE

*qui m'a toujours donné l'exemple de la persévérance et du travail et au dévouement et à l'affection de laquelle je dois d'être arrivée à la fin de mes études.*

*Que ma thèse représente la consécration de sa tâche et soit un témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance.*

## A MON MARI

*son affection, et ses précieux conseils m'ont infiniment aidé tout au long de mes études.*

## A MES ENFANTS

## A MA TANTE

## A MA SŒUR

## A TOUS LES MIENS

## A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR EUZIÈRE

*Qui fut pour moi depuis mon enfance l'image et l'exemple de la bonté, de l'intégrité, de la douceur et de la plus fine intelligence.*

*Qu'il soit assuré de mon fidèle attachement, de ma grande admiration et de toute mon affection.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CAZAL

*Qui nous a fait le très grand honneur de s'intéresser à notre travail et d'accepter la présidence de cette thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance, de notre respectueuse admiration.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CADÉRAS DE KERLEAU

*En témoignage de notre reconnaissance pour l'aimable accueil qu'il nous a réservé et en le remerciant pour le grand honneur qu'il nous a fait d'accepter de juger ce travail.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTRAND

*Qui nous a toujours accueilli avec la plus grande bienveillance et amabilité.*

*Nous le remercions d'avoir accepté de siéger à notre Jury de thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR IZARN

*Qu'il soit assuré de notre gratitude pour avoir accepté de guider ce travail, pour avoir aidé à l'élaborer et pour nous avoir prodigué ses précieux conseils.*

*Nous lui devons beaucoup de nos connaissances.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PALEIRAC

*Nous sommes heureuse de pouvoir lui exprimer ici nos remerciements pour le bienveillant accueil qu'il nous a réservé dans son service et pour les conseils qu'il nous a donnés.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR SOULIER

*Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude pour l'extrême gentillesse avec laquelle il nous a accueillie dans son service, pour l'exemple, les conseils et l'enseignement qu'il nous a donnés durant le temps que nous avons été très heureuse de pouvoir passer dans son service.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CLERC

*Qui nous a inspiré ce travail, qui nous a aidé à l'élaborer.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour la grande amabilité avec laquelle il nous a prodigué ses conseils et pour l'enseignement qu'il nous a donné.*

AUX MÉDECINS DE L'HOPITAL DE SÈTE



## INTRODUCTION

Il y a un an on célébrait le centenaire de la découverte de la théorie enzymatique de la coagulation. Après quinze années de recherches animées par VIRCHOW, le fondateur de l'anatomie pathologique, qui eut l'idée initiale d'un précurseur de la fibrine en 1846, un de ses élèves, ALEXANDER SCHMIDT publiait à Berlin et à Leipzig en 1861 un mémoire original sur « la fibrine et les causes de sa coagulation » [50].

Rappelons qu'en 1795, CHAPTAL avait donné le nom de fibrine à la trame fibreuse constituant les caillots.

SCHMIDT, devenu en 1869 le chef illustre de l'École de Dorpart [50] consacra sa vie à l'étude de la coagulation; il découvrit la thrombine et couronna sa carrière scientifique en affirmant en 1892 l'existence de la prothrombine.

Les premières recherches sur la coagulation datent de 1666. Deux siècles ont été nécessaires pour passer de la notion de fibrine au fibrinogène, quarante ans de la thrombine à la prothrombine, treize ans encore s'écouleront de la prothrombine au schéma de MORAWITZ.

La coagulation se résume alors ainsi : thrombokinasé — sels calciques — prothrombine ou thrombogène forment la thrombine qui à son tour transforme le fibrinogène en fibrine [52].

Pendant trente ans, cette théorie plonge l'étude de la coagulation dans une inactivité presque absolue jusqu'à ce que QUICK en 1936 découvre un moyen d'explorer en un temps la thrombinoformation [58]. La méthode de la mesure du temps de prothrombine a été le procédé le plus productif et fécond dans l'étude de cette phase de la coagulation.

Le premier travail de QUICK engendre un torrent de recherches qui ont contribué à la découverte des facteurs de la coagulation.

Il a été accompli un pas gigantesque dans l'étude des étapes au cours desquelles se forment la thromboplastine et la conversion de la prothrombine. La pluralité des composants de la thromboplastine, leur complexité et la succession de leurs interréactions sont mieux connues.

Le test de la consommation de la prothrombine, la découverte par BIGGS et DOUGLAS en 1953 du test de génération de la thromboplastine ont permis de comprendre et d'étudier la thromboplastinof ormation. Il est donc naturel que le schéma de la coagulation se soit modifié et soit devenu très complexe.

Nous connaissons de nombreux facteurs de la coagulation, nous savons les isoler, les évaluer quantitativement.

Parmi ces déficits, le déficit congénital en facteur Stuart est une affection assez récemment reconnue. En effet, pendant longtemps, elle est restée confondue avec les autres déficits en facteurs du complexe prothrombinique, et surtout avec l'hypoconvertinémie.

Aussi, l'étude historique du facteur Stuart ne peut être séparée de celle du déficit en proconvertine.

C'est en 1949 qu'ALEXANDER, DE VRIES et GOLDSTEIN découvrent un nouveau facteur inconnu jusque là, nommé par eux : proconvertine ou S.P.C.A. [2] jouant un rôle important dans la coagulation sanguine comme accélérateur de la conversion de la prothrombine en thrombine.

Une étude de ce facteur et des méthodes de dosages sont mises au point indépendamment et la même année (1951) par OWREN et KOLLER. Ce facteur est appelé, soit S.P.C.A., soit Proconvertine, soit Facteur VII et, à partir de cette époque, on retrouve dans la littérature de nombreux cas publiés sous l'étiquette de déficit en facteur VII, Proconvertine ou S.P.C.A.

Le bilan de l'hémostase et de la coagulation exécuté chez les malades présentant cette affection montre que certains examens sont normaux : ce sont les temps de coagulation et temps de saignement, la formule sanguine, la numération globulaire, la numération plaquettaire, la rétraction du caillot, le fibrinogène.

D'autres par contre, sont perturbés : le temps de Quick est allongé, le test d'Owren montre un déficit net du taux de la proconvertine, les taux de prothombine et de proaccélérine ne sont pas diminués.

Les observations de FRICK et HAGEN [29], publiées en 1953, présentent la famille d'une malade traitée par ces auteurs pour « un iléus paralytique probablement dû à une extravasation de sang intra-abdominale en rapport avec l'ovulation ». Quatre membres de la famille examinés présentent un temps de Quick légèrement augmenté : 19 à 21 secondes pour un contrôle de 17 secondes.

Deux ans plus tard, en 1955, STÉFANOVIC et Collaborateurs [69] publient deux cas : P. D... et S. M... examinés dans l'adolescence et connus depuis l'enfance comme présentant facilement des épistaxis et des hématomes. Ici le diagnostic d'hypoconvertinémie est posé devant un temps de Quick allongé et des expériences montrent que l'addition d'une quantité (0,01 ml) de sérum d'un sujet normal au plasma du

malade (0,09 ml) corrige le déficit alors que la même quantité de plasma de sujet normal le corrige partiellement et que 0,05 ml de plasma de sujet normal, traité par hydroxyde d'alumine ne le corrige pas du tout.

C'est la même année : 1955, que BEAUMONT et J. BERNARD [6] publient l'observation de M. M... comme « hypoconvertinémie congénitale hémorragipare ». Ici également, le syndrome hémorragique a débuté le 4<sup>e</sup> jour après la naissance par des ecchymoses de la face et du crâne, suivies d'hémorragies ombilicales et rectales le 6<sup>e</sup> jour. On trouve un temps de Quick de 51 secondes. Des expériences permettent de conclure que le facteur déficitaire est absorbable par le sulfate de baryum,

- diminué après filtration sur filtre Seitz,
- stable à la chaleur et au vieillissement,
- diminué dans les traitements au Dicoumarol.

Les auteurs trouvent une diminution de la consommation de la prothrombine. Ils concluent qu'il semble s'agir du même trouble que celui décrit par ALEXANDER et ses Collaborateurs [2].

D'autre part, toujours en 1955, LEWIS, FRESH et FERGUSON [51] parlent pour la première fois d'un malade : STUART, âgé de 32 ans, qui présente un syndrome hémorragique ayant débuté par une hémorragie du cordon. L'interrogatoire révèle de fréquents incidents (hématome, hématémèse, méléna, hémarthrose) dont il a souffert jusque-là et qui l'ont empêché d'avoir une activité tout à fait normale. Le bilan d'hémostase et de coagulation est semblable aux cas décrits précédemment avec un temps de Quick très allongé, un déficit modéré de la consommation de la prothrombine; les taux de prothrombine et de proaccéléline sont normaux alors que le taux de proconvertine est très bas et permet de parler « d'hypoconvertinémie ».

Il faut noter que c'est également en 1955 que KOLLER [49] fait une publication sur un nouveau facteur qu'il nomme « Facteur X ». Il étudie l'action de divers sérums pathologiques sur la formation de la thromboplastine et montre que le sérum d'un malade traité par les dérivés du dicoumarol présente une diminution d'activité dans la formation de la thromboplastine. Il en est de même pour un sérum d'un malade hémophile B. Le mélange des deux permet une thromboplastino-formation normale.

Deux facteurs, le VII et le IX, seraient donc nécessaires à la formation normale de la thromboplastine. Pourtant, un sérum de malade traité par les dérivés du dicoumarol mais ayant reçu de la vitamine K-1 (qui apporte le Facteur VII) donne une activité diminuée de la formation de la thromboplastine et KOLLER conclut à l'existence d'un autre facteur, le facteur X, auquel il attribue les propriétés suivantes :

- moins stable que le facteur VII et facteur IX;
- peu résistant à la chaleur;

- absorbé plus facilement par le sulfate de baryum que le facteur VII et le facteur IX et la prothrombine;
- absorbable en présence de citrate trisodique alors que les autres facteurs ne sont absorbés qu'à l'état de traces;
- retenu sur colonne chromatographique.

Mais ce facteur, étudié expérimentalement, ne semble pas avoir d'application clinique directe et l'on ne connaît pas de déficit pathologique.

Cependant, au sujet de tous les cas considérés jusque-là comme des hypoconvertinémies, l'accord n'est pas unanime d'autant plus qu'il existe certaines divergences dans les résultats du test de génération de la thromboplastine (1953) de Biggs et Douglas.

Plusieurs observations précédemment étudiées sont reprises et reconsidérées. C'est le cas, en 1956, de celle de STUART réétudiée par HOUGIE, GRAHAM et BARROW [41-39].

Ce travail est la première étude du facteur Stuart, étude extrêmement complète et d'une importance primordiale car elle prouve avec des bases très solides l'existence d'un nouveau facteur et, en donnant des moyens d'études précis, va permettre de reconsidérer des cas décrits dans la littérature et peut-être mal étiquetés car les tests connus à cette époque ne permettaient pas de meilleures définitions.

Dans cet article, HOUGIE, GRAHAM et BARROW reconsidèrent tout d'abord un cas étudié par CROCKETT, SHOTTON et CRADDOCK en 1949 [16].

— Il s'agissait d'une enfant, H. H... âgée de 5 ans, présentant une tendance hémorragique depuis la naissance mais sans antécédents familiaux particuliers. Cette enfant présentait des épistaxis sévères, des hématémèses et du melæna mais pas d'hémarthrose. Les examens ne montraient pas d'anomalie de la numération plaquettaire ni du temps de saignement et du temps de coagulation mais un temps de Quick très augmenté : 92 secondes.

Une diathèse hépatique était exclue, les tests hépatiques et l'électrophorèse du sérum étaient normaux.

Les auteurs concluaient à une hypoprothrombinémie idiopathique mais notaient cependant que « les différentes études semblent montrer qu'il ne s'agit pas seulement d'un déficit en prothrombine mais peut-être d'un facteur intervenant dans la conversion de la prothrombine » et, en effet, ils signalaient que l'addition de prothrombine purifiée au plasma du malade ne ramenait pas le temps de Quick à la normale.

Dans la suite de cet exposé, ces auteurs mettaient en évidence l'effet accélérateur du sérum en mesurant les temps de Quick de mélanges (plasma + sérum normal) dans des proportions graduellement décroissantes et ils parlaient d'une « substance » sérique qui aurait une action enzymatique et catalytique.

En 1956, HOUGIE, GRAHAM et BARROW [41] réexaminent ce cas à la lumière de méthodes d'investigations plus précises : ce sont le temps de thromboplastine partielle, la concentration de prothrombine (méthode d'Iowa), le test de génération de la thromboplastine de Biggs et Douglas, une méthode de mesure du facteur Stuart dont la concentration est déterminée par la correction du déficit de coagulation du plasma du malade dans un test de temps de prothrombine modifié et enfin, le test de Stypven utilisant le venin de vipère Russel.

Ces auteurs trouvent chez ce malade, en plus d'un temps de Quick augmenté, et d'un trouble de la consommation de la prothrombine :

- une thromboplastino-formation pathologique. Test de génération de la thromboplastine du fait d'un déficit en un facteur sérique;
- un temps de Quick, en présence de venin de vipère Russel, très augmenté.

La thromboplastino-formation est corrigée par le sérum normal, par un sérum présentant un déficit en « Christmas Factor » (Facteur IX) et par le sérum du malade d'ALEXANDER et ses Collaborateurs : déficit en Facteur VII.

C'est donc une preuve absolue qu'il existe un autre facteur accélérateur de la coagulation, différent du facteur VII ou proconvertine décrit par ALEXANDER.

HOUGIE, GRAHAM et BARROW [41] font une étude très poussée de ce facteur sérique accélérateur de la coagulation indispensable à une thromboplastino-formation et à une thrombinoformation normales. Ils étudient en particulier sa stabilité en fonction du temps et de la température.

Une expérience de croisement avec le sang du malade H. H... de CROCKETT et ses Collaborateurs [16] montre qu'il s'agit du même déficit car il n'y a pas de correction mutuelle.

Ces auteurs demandent donc que le plus possible de cas décrits dans la littérature comme « hypoconvertinémie » ou même « hypo-prothrombinémie » soient reconsidérés à la lumière de tests tels que test de génération de la thromboplastine et Stypven et qu'il soit fait le plus possible d'échanges de plasma et de sérum de malades pour réaliser des expériences de croisements avec ces plasmas et sérums.

Également cette même année (1956) TELFER et ses Collaborateurs [69] décrivent le cas de leur malade : Mademoiselle Prower, 22 ans, admise dans leur service pour un syndrome hémorragique à l'occasion d'une extraction dentaire.

Les hémorragies sont connues depuis l'âge de 8 ans, lors d'une amygdalectomie et lors d'extractions dentaires, mais il ne semble pas qu'il y ait eu d'hémorragie spontanée (en particulier : règles modérées). Il n'y a pas non plus d'antécédents familiaux particuliers. Cette malade

est étudiée avec beaucoup de soins. L'examen clinique est négatif, les tests hépatiques sont normaux mais il existe un allongement du temps de Quick, un déficit du T.G.T. alors que les temps de saignement et de coagulation, le fibrinogène, la consommation de prothrombine, les plaquettes et la formule sanguine sont normaux.

Après des expériences faites sur le plasma de la malade et montrant la normalisation du temps de Quick par l'addition de plasma ou de sérum normaux, les auteurs pensent tout d'abord à un déficit en facteur VII, puisque la prothrombine et le facteur V sont absents du sérum. En effet, ce facteur correcteur est absorbé par les mêmes agents que le facteur VII.

Cependant, il existe une anomalie du T.G.T. qui ne peut être due à un déficit en Christmas Factor (facteur IX) puisque le sérum d'un malade atteint d'un déficit en Christmas Factor corrige le temps de Quick de la malade Prower, et ces auteurs concluent : « les résultats présents suggèrent que cette malade a un déficit d'un facteur de coagulation non précédemment décrit... Il nous a semblé sage de nous abstenir de donner un nom à ce facteur. Pour l'identifier nous l'appellerons « Prower defect ».

Notons que le test de Stypven était trouvé normal mais que quelques années plus tard DISCHE [23] en reprenant ce cas et, en revoyant ce test, l'a trouvé pathologique.

On voit donc que ces deux malades : Stuart et Prower, étudiés à quelques mois d'intervalle, présentaient un déficit tout à fait semblable mais ce n'est que quelques années plus tard que la preuve a été faite qu'il s'agissait du même facteur.

Notons encore qu'en 1956 NEWCOMB [54] et ses Collaborateurs publient le cas d'une femme présentant des hémorragies diverses et dont le bilan d'hémostase révèle surtout un temps de Quick très augmenté.

Toujours en 1956, SCHULTZE et ses Collaborateurs [64] font l'étude du cas d'une petite fille de quatre mois présentant des hémorragies importantes depuis la naissance et, eux aussi parlent d'un nouveau facteur dont le déficit congénital serait à l'origine des troubles que présentent leur petite malade.

Enfin, cette même année, BIGGS [7] pose dans une publication le problème d'un déficit congénital, étiqueté tout d'abord comme déficit en facteur VII mais présentant un T.G.T. sérique anormal. BIGGS note que l'expérience du croisement avec le cas de TELFER [69] ne donne pas de correction du déficit alors qu'avec le cas de JURGENS [46], il y a une correction. L'auteur étudie aussi les facteurs de coagulation déficients dans les sérums des malades traités par les anticoagulants et conclut qu'il existe dans tous ces cas et à des degrés différents des déficits en facteurs « B », « C », et « D » : le facteur « B » étant le Christmas

Facteur, le facteur « C » étant déficient chez les malades traités par les anticoagulants (cas du malade de NEWCOMB et dans les déficits en vitamine K). Enfin, le facteur « D » est responsable de l'affection présentée par le malade de TELFER et donc un des premiers noms donné au facteur Stuart actuellement connu.

Les malades de BIGGS présentaient un déficit de facteurs « B » et « D ».

On voit qu'à cette époque tous les chercheurs expriment dans leur publication la certitude de l'existence d'un nouveau facteur intervenant dans la coagulation et pouvant faire l'objet d'un déficit congénital, peut être héréditaire ou tout au moins familial, mais ils ne peuvent encore donner des indications précises sur l'identité de ce facteur, sur les méthodes de sa séparation, et ce facteur est encore confondu avec d'autres.

En 1957, BACHMANN et ses Collaborateurs [5] s'intéressent à la malade Délia B... qui montre au premier abord des signes de déficit en facteur VII mais qu'ils distinguent absolument par une analyse approfondie de la coagulation. Ici on a un tableau de syndrome hémorragique sévère. Cette enfant a, quelques temps après sa naissance des hématomes, des hémorragies digestives à type de melæna et hématomèse mais surtout des hémorragies cérébrales répétées qui laissent des séquelles graves : hydrocéphalie, cécité.

Ce cas tragique est étudié avec soin et, à côté d'un temps de Quick très augmenté, d'un test de consommation anormal, on trouve un test de Stypven pathologique et un T.G.T. sérique anormal. La preuve est faite qu'il ne s'agit pas d'un déficit en facteur VII par la normalisation du T.G.T. du malade avec l'adjonction de sérum de malade traité par les anticoagulants depuis peu de temps et dont les taux de facteur VII avaient été trouvés très bas.

La conclusion des auteurs est qu'il s'agit d'un déficit semblable à celui de Stuart.

C'est peu de temps après que BACHMANN et ses Collaborateurs [3] font une différenciation et une étude extrêmement poussée du facteur qu'ils nomment « Stuart-Prower factor » et mettent au point une méthode de dosage.

Le cas de Délia B... est repris en 1957 par BACHMANN et ses Collaborateurs [4]. Ils proposent différentes méthodes de mesures du facteur Stuart et font des expériences de croisement avec les plasma et sérum des malades de GRAHAM et HOGIE (Stuart) [39], TELFER, DENSON et WRIGHT (Prower) [70] et BEAUMONT BERNARD (M. M...) [6], trouvant qu'il n'y a aucun effet correcteur.

Ils font également l'étude des propriétés du facteur Stuart : stabilité de conservation et résistance à la chaleur, propriétés physico-

chimiques et propriétés physiologiques, en concluant que, dans un déficit en facteur Stuart les tests suivants sont perturbés :

- temps de Quick;
- test de Stypven;
- mesure du complexe facteur VII;
- mesure du facteur Stuart;
- temps de coagulation;
- temps de recalcification;
- consommation de prothrombine;
- T.G.T. sérique.

et ils le différencient d'une déficience en facteur VII où :

- le test de Stypven est normal;
- la mesure du facteur Stuart est normal;
- les temps de recalcification, la consommation de prothrombine et surtout le T.G.T. sérique sont normaux.

L'année suivante, DISCHE [23] réétudie les cas de déficit en facteur Stuart connus jusque-là en particulier par le test de Stypven et l'étude du T.G.T. Ses conclusions sont les mêmes que celles de BACHMANN sur la différenciation d'avec le facteur VII. Notons qu'il pense que Facteur Stuart et Facteur X sont identiques.

En 1958 également, DENSON [19] fait l'étude électrophorétique du facteur Prower. Il compare le plasma et le sérum de ce malade à ceux de Stuart et D. B..., conclut qu'il s'agit du même déficit : le test de Stypven de Prower qui avait été antérieurement trouvé normal, est pathologique; l'étude électrophorétique des sérums montre que c'est la fraction globuline qui donne les corrections maximales du déficit en facteur Prower quoiqu'il y ait aussi une légère correction avec la fraction  $\alpha$  et  $\beta$  mais c'est seulement la fraction  $\alpha$  qui corrige le déficit de D. B...

L'étude électrophorétique de sérum de malade traité par les anti-coagulants montre que ces sérums manquent des mêmes fractions que celles déficientes dans le sérum de Prower. Enfin, les auteurs firent les conclusions de leur étude sur les propriétés du facteur Prower et estimèrent qu'il est identique au facteur Stuart et au facteur X de Koller.

Cette année-là, une nouvelle famille vient s'ajouter à la liste des déficits congénitaux familiaux en facteur Stuart. Cette famille avait été décrite primitivement en 1952 par VAN BELL [71] qui avait noté une diathèse hémorragique chez 12 de ses membres et pensait qu'il s'agissait d'un déficit en facteur VII.

Cette famille est réétudiée en 1958 par Ross et ses Collaborateurs [63], Stypven, T.G.T. sérique et consommation de prothrombine sont anormaux. Il s'agit donc du même déficit que Stuart. Les tests sont pratiqués chez le plus grand nombre possible des membres de cette famille où on trouve en particulier cinq mariages consanguins.

L'étude d'un grand nombre des membres de la famille permet d'étudier le mode de transmission héréditaire du déficit en facteur Stuart. Il ressort que cette affection dépend de la présence d'un gène à l'état homozygote; les hétérozygotes ne sont pas cliniquement décelables.

Toujours en 1958, CAEN, BEAUMONT et BERNARD [14] reprennent l'étude du cas publié en 1952 et considéré alors comme une hypoconvertinémie et prouvent qu'il s'agissait en fait d'un déficit en facteur Stuart puisque le sang de leur malade présente une anomalie du T.G.T. sérique, un test de Stypven pathologique, que ces troubles sont corrigés par du plasma normal, du plasma d'hémophile B, de celui d'un malade atteint d'hypoconvertinémie mais non par le plasma de la malade Délia B...

C'est au cours de l'année 1959, au symposium de Montreux [25-26-30-47], que l'identité du facteur X de Stuart est reconnue officiellement. C'est pour se conformer à la nomenclature internationale qu'on a décidé de conserver la nomenclature facteur X.

Au cours de ce symposium, une série d'exposés précise les propriétés et le rôle du facteur Stuart dans la coagulation.

C'est en particulier l'exposé de GRAHAM : « sur le déficit de coagulation Stuart et facteur Stuart » [30], l'exposé de DUCKERT [25] sur « les propriétés du facteur Stuart-Prower »; celui de PECHET, ALEXANDER et TISCHKOFF [57] sur « la séparation, l'interaction et les propriétés des composants de la coagulation essentiels pour l'activation de la prothrombine avec une référence spéciale pour le facteur Stuart » et celui de KOLLER [47] sur « l'histoire du facteur X ».

Le hasard a voulu que, dans notre pratique, nous rencontrions deux syndromes hémorragiques graves pouvant être rapportés à un déficit en facteur Stuart. La rareté de cette étiologie, les très intéressants problèmes soulevés par cette affection tant sur le plan théorique de la conception de la coagulation que sur le plan clinique, biologique, génétique, thérapeutique, nous ont poussés à reprendre l'étude de ce facteur à travers la littérature mondiale.



## CHAPITRE PREMIER

# LA COAGULATION SANGUINE SON EXPLORATION

### A. — LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA COAGULATION [44]

#### DÉFINITION :

##### DE L'HÉMOSTASE

Processus physiologique qui assure le maintien du sang dans le système vasculaire et l'arrêt des hémorragies.

Fonction essentielle pour les organismes à système vasculaire clos où le sang circule sous pression, comme chez les mammifères. Un trouble de l'hémostase aboutit à l'extravasation sanguine, à la chute de la pression intravasculaire et du débit sanguin, d'où diminution d'apport d'oxygène aux tissus; l'hémostase est une fonction qui conditionne l'hématose.

##### DE LA COAGULATION

C'est la gélification en masse du sang extravasé, par précipitation du fibrinogène plasmatique soluble en fibrine insoluble.

##### DE L'ANTI-HÉMOSTASE

Processus inverse de celui de l'hémostase; empêche la gélification du sang endovasculaire (la thrombose) et assure le maintien du sang à l'état fluide et les vaisseaux perméables.

#### LA COAGULATION :

C'est la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui forme un gel constitué d'un réseau de fibrilles emprisonnant les globules; elle est provoquée par une enzyme protéolytique et polymérisante, la thrombine qui se fixe sur le fibrinogène et la fibrine.

La thrombine dérive d'un précurseur inactif plasmatique, la prothrombine sous l'effet de la thromboplastine en présence de calcium ionisé, en l'absence de tout autre facteur : la thromboplastine est aussi appelée « prothrombinase ».

La thromboplastine n'est pas préformée dans le plasma; elle apparaît comme le produit final d'une série de réactions enzymatiques utilisant les facteurs V, VIII, IX, X, XI et XII et le facteur 3 plaquettaire. La présence de calcium est indispensable à la formation de la thromboplastine.

Ainsi les trois phases de la coagulation sont schématisées de la façon suivante :

1<sup>re</sup> : thromboplastinogénèse;

2<sup>e</sup> : thrombinogénèse ou conversion de la prothrombine;

3<sup>e</sup> : fibrinogénèse.

Le seul phénomène visible est l'apparition de fibrine; c'est la coagulation proprement dite, les deux premières phases étant désignées sous le nom de précoagulation.

#### a) LA THROMBOPLASTINOGENÈSE.

1<sup>o</sup> *Thromboplastinogénèse extrinsèque ou exogène.* — Formation de thromboplastine en présence d'enzymes tissulaires ou thromboplastine tissulaire (facteur III).

Elle est très rapide : 12 secondes. Elle s'effectue en 2 étapes

1. —  $F\ III + F\ X + F\ VII \longrightarrow$  produit de réaction

2. —  $\text{Produit de réaction} + F. V. \longrightarrow$  thromboplastine active

La présence de calcium ionisé est nécessaire.

2<sup>o</sup> *Thromboplastinogénèse intrinsèque ou endogène.* — La thromboplastine peut se former uniquement à partir de tous les facteurs qui se trouvent dans le plasma et les plaquettes (BIGGS).

C'est la phase la plus longue et la plus complexe de la coagulation. Elle dure 6 à 8 minutes : 90 p. 100 de la durée totale de la coagulation. Elle compte diverses étapes dont la phase initiale ou « *primum movens* » est l'activation du facteur XII par le contact.

La réaction est accélérée par des phénomènes d'autocatalyse. La thromboplastine active complète, aussitôt formée, suscite l'apparition de traces de thrombine qui lysent les plaquettes et libèrent le facteur 3 plaquettaire, et qui activent le facteur V : transformation de la proaccéléline en accéléline.

La surface plaquettaire est le lieu privilégié de formation de la thromboplastine endogène : les plaquettes adsorbent à leur surface le fibrinogène et le facteur V; elles libèrent le facteur 3. La présence de calcium ionisé est nécessaire à toutes ces réactions enzymatiques.

b) LA THROMBINOGÉNÈSE.

ou conversion de la prothrombine en thrombine sous l'effet de la thromboplastine active complète ou prothrombinase.

*Théorie antérieure à 1959.*

On admettait que la thrombine dérivait en totalité de la prothrombine (facteur II) et que sa formation était accélérée par les facteurs V, VII et X : d'où les noms d'accélélerine (V) et de convertine (VII). Les facteurs II, V, VII et X constituent le « complexe prothrombine » dont dépend le temps de Quick ou temps de coagulation en présence de thromboplastine tissulaire



*Théorie moderne.*

Les facteurs V, VII et X participent à la thromboplastinogénèse extrinsèque et non à la thrombinogénèse. A noter que le facteur VII ne participe pas à la thromboplastinoformation intrinsèque, dans laquelle interviennent le V et le X.

La thrombinoformation résulte de l'action de la thromboplastine active complète sur la prothrombine. Le calcium ionisé n'est pas nécessaire. Le facteur X peut donc être considéré comme un cofacteur de la thromboplastine.

c) LA FIBRINOGENÈSE.



La thrombine sépare du fibrinogène 4 fibrinopeptides, 2 fibrinopeptides A et 2 fibrinopeptides B qui s'opposent à la polymérisation du fibrinogène. Dès que ces peptides sont libérés, les monomères de fibrine s'accroissent, formant une chaîne continue de fibrine.

Pour que ce réseau de fibrine soit stable, un facteur doit être présent dans le plasma : le facteur stabilisateur de la fibrine qui ajoute des ponts « disulfures » aux liaisons entre les polypeptides des chaînes monomères de fibrine

## LES PHÉNOMÈNES QUI SUIVENT LA COAGULATION

### LA PHASE DE POST-COAGULATION

a) NEUTRALISATION DES ENZYMES FORMÉES ET ARRÊT DE L'AUTO-CATALYSE.

— la thrombine est fixée par la fibrine;

— la thrombine qui est libérée dans le sérum après rétraction du caillot, est neutralisée et transformée en métathrombine par l'antithrombine progressive.

— la thrombine en excès est neutralisée par l'antithrombine immédiate : protéine plasmatique + héparine;

— sont consommés au cours de la coagulation : la prothrombine, le fibrinogène, le facteur VIII et le facteur V.

— persistent dans le sérum : les facteurs VII, X, XI, XII.

#### b) RÉTRACTION DU CAILLOT.

Elle s'effectue dans les mêmes conditions que la métamorphose visqueuse des plaquettes : formation d'aggrégats plaquettaires indissociables dans lesquels les plaquettes perdent leur individualité et qui sont susceptibles de se contracter. Ces conditions sont : la présence de plaquettes « vivantes » et la présence de traces de thrombine.

— L'énergie nécessaire à la rétraction du caillot est fournie par la glycolyse aérobie qui s'accompagne de la formation d'acide lactique. Cette réaction s'effectue dans les plaquettes qui contiennent du glycogène.

— L'A.T.P. (adénosine triphosphate) présente dans les plaquettes est aussi consommée provoquant la contraction d'une protéine plaquettaire contractile, la « thrombosthénine » très comparable à l'actomyosine, protéine contractile du muscle.

Un déficit en glycogène et en A.T.P. plaquettaire entraîne une absence de métamorphose visqueuse plaquettaire et de rétraction du caillot. La rétraction commence 15 minutes après la coagulation et elle est terminée à la 60<sup>e</sup> minute.

#### c) LA FIBRINOLYSE.

Ou dissolution du caillot, se produit *in vivo* permettant la reperméabilisation vasculaire, et *in vitro* à partir de la 24<sup>e</sup> heure qui suit la coagulation.

Elle résulte de l'action d'une enzyme protéolytique, la fibrinolyse ou plasmine, qui dérive d'un précurseur inactif la profibrinolyse ou plasminogène, dont l'activation est provoquée par des enzymes plasmatiques ou tissulaires dénommées fibrinolyse ou plasminogènes. Des antiplasmines et des antifibrinolyse ou plasminogènes inhibent ces réactions enzymatiques.

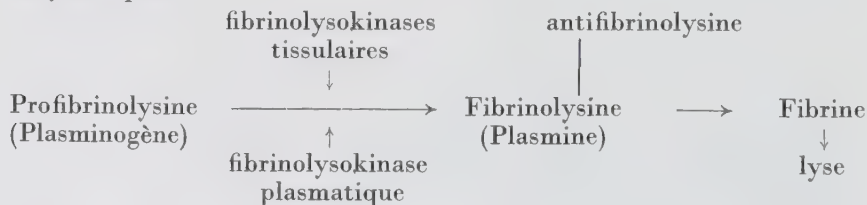
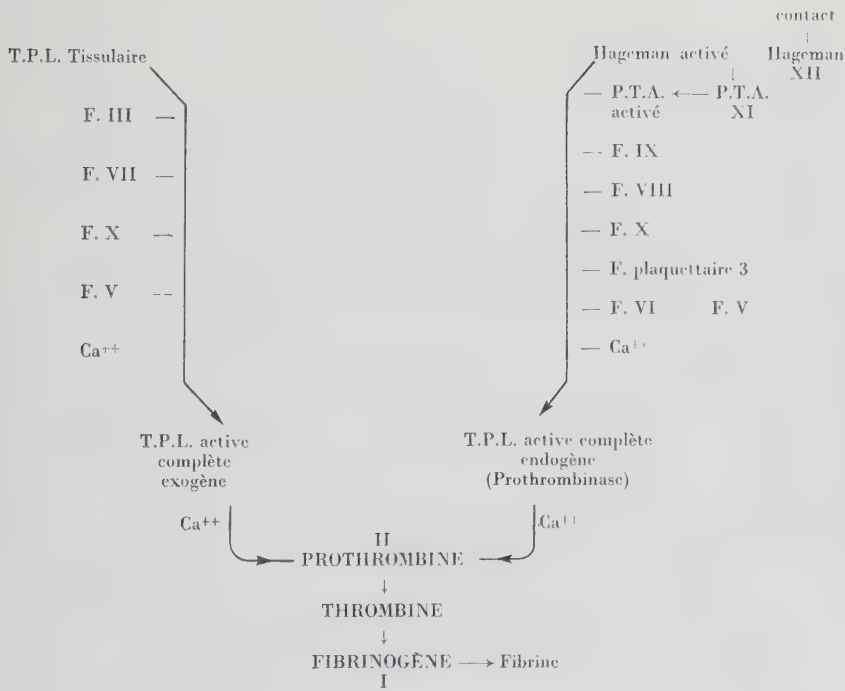


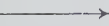
SCHÉMA DE LA COAGULATION EN 1961

SYSTÈME EXTRINSÈQUE

SYSTÈME INTRINSÈQUE



se transforme en...



déclenche ou catalyse une réaction



## B. — NOMENCLATURE DES FACTEURS DE LA COAGULATION

### SYNONYMIES

| Chiffre romain désignant le facteur d'après OWREN, KOLLER et le Comité international | Synonymes actuellement utilisés                                                                                                                           | Synonymes d'intérêt historique                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Facteur I                                                                            | Fibrinogène (Virchow, 1847)                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                  |
| Facteur II                                                                           | Prothrombine (Pekelharing, 1891)                                                                                                                          | Thrombogène (Morawitz)<br>Thrombozyme (Nolf)<br>Sérozyme (Bordet)<br>Prothrombine B (Quick)                                                                                      |
| Facteur III                                                                          | Thromboplastine tissulaire (Howell, 1912)                                                                                                                 | Zymoplastine (Schmidt)<br>Thrombokinasase (Morawitz)                                                                                                                             |
| Facteur IV                                                                           | Calcium                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                  |
| Facteur V                                                                            | Proaccélélerine (Owren, 1947)<br>Facteur labile (Quick)<br>Ac - globuline (Ware et Seegers)                                                               | Thrombogène (Nolf)<br>Prothrombine A (Quick)<br>Proprothrombinase (Owren)<br>Accelerator factor (Fantl et Nance)<br>Plasma prothrombin conversion factor ou P.P.C.F. (Stéfanini) |
| Facteur VII                                                                          | Proconvertine (Owren, 1949)<br>Serum prothrombin conversion accelerator ou S.P.C.A. (Alexander)<br>Facteur stable (Quick)<br>Autoprothrombine I (Seegers) |                                                                                                                                                                                  |
| Facteur VIII                                                                         | Facteur antihémophilique « A » (Soulier)<br>A.H.G. Antihémophilic globulin (Patek et Taylor, 1937)<br>A.H.F. Antihémophilic factor (Brinkhous)            | Thromboplastinogène (Quick)<br>Prothrombinase (Feissly)                                                                                                                          |

|             |                                                                                                                                                           |                                          |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Facteur IX  | Facteur antihémophilique « B » (Soulier)<br>P.T.C. plasma thromboplastin component (Aggeler)<br>Christmas factor (Biggs)<br>Autoprothrombine II (Seegers) | Antihemophilic globulin B (Stefanini)    |
| Facteur X   | Facteur Stuart-Prower (Graham, 1955)                                                                                                                      |                                          |
| Facteur XI  | P.T.A. plasma thromboplastin antécédent (Rosenthal)                                                                                                       | Plasma thromboplastin factor C (Aggeler) |
| Facteur XII | Facteur Hagman (Ratnoff)<br>Facteur « Contact » (Soulier)                                                                                                 |                                          |
|             | Facteur plaquettaire 3<br>Prothromboplastine plaquettaire                                                                                                 | Cytozyme (Bordet)                        |
|             | Thrombosthénine plaquettaire (Bettex - Galland et Lüscher)                                                                                                | Retractozyme                             |
|             | Facteur stabilisateur de la fibrine (Koller)                                                                                                              |                                          |

TABLEAU I

## C. — LES EXAMENS PERMETTANT D'EXPLORER LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA COAGULATION

### I. — MÉTHODE D'ÉTUDES GLOBALES DE LA COAGULATION

Il y a deux types de méthodes :

— Les méthodes chronométriques qui sont une mesure du temps de formation de la fibrine dans le sang total ou le plasma recalcifié.

— Les méthodes permettant d'obtenir un enregistrement graphique de la coagulation.

#### LES MÉTHODES CHRONOMÉTRIQUES :

Ce sont :

— Le temps de coagulation du sang total par la technique de Lee et White qui mesure la vitesse de formation du caillot de 2 ml de sang dans des tubes de 10 mm de diamètre à 37°.

Il est normalement de 4 à 8 minutes.

— Le temps de coagulation du plasma ou temps de Howell qui mesure le temps de coagulation de 0,5 ml de plasma oxalaté ou citraté après centrifugation du sang et adjonction de 0,5 ml de solution de chlorure de calcium M/40.

Il est normalement de 2 minutes.

— Le test de tolérance à l'héparine *in vitro* de Soulier et Le Bolloch qui mesure le temps de coagulation plasmatique en présence d'héparine. Les temps normaux sont de :

3 minutes avec 0,3 unités d'héparine;

6 minutes avec 0,7 unité d'héparine;

9 à 12 minutes avec 1 unité d'héparine.

### LES MÉTHODES GRAPHIQUES

L'électrophotométrie par la technique de Meunier qui apprécie la densité optique du plasma citraté, recalcifié au photomètre. Elle augmente au cours de la coagulation et on peut enregistrer une courbe des variations de la densité.

La thrombélastographie de Hartert : le thrombélastographe enregistre les variations de l'élasticité et de la résistance à la déformation du caillot au cours de la coagulation, sa rétraction et sa lyse.

## II. — MÉTHODES D'ÉTUDE DES FACTEURS PROTHROMBINIQUES.

Le principe est le même pour l'étude de tous les facteurs : on ajoute en excès tous les facteurs autres que celui étudié, le temps de coagulation du plasma ne dépend donc plus que de ce dernier.

### ACTIVITÉ PROTHROMBINIQUE TOTALE

Les prothromboplastines sont apportées par la thromboplastine tissulaire déshydratée par l'acétone.

On mesure ensuite le temps de Quick qui est le temps de coagulation du plasma recalcifié en présence de thromboplastine. Il est normalement de 12 secondes.

### DOSAGE DU COMPLEXE PROTHROMBINE-FACTEUR VII-FACTEUR X

On apporte en excès le facteur V par du plasma de bœuf sulfaté ajouté au plasma à étudier dilué au 1/10<sup>e</sup> dans un tampon au veronal. Le temps de Quick est mesuré.

#### DOSAGE DE LA PROTHROMBINE SEULE

Le facteur V est apporté par du plasma de bœuf sulfaté. Les facteurs VII et X par du sérum humain.

On mesure le temps de Quick de ces plasma et sérum ajoutés au plasma étudié, dilué au 1/10<sup>e</sup> dans un tampon.

#### DOSAGE DE COMPLEXE FACTEUR VII-FACTEUR X

C'est la même méthode. Ici les facteurs en excès sont les facteurs II et V apportés par du plasma de bœuf filtré sur filtre Seitz à 20 p. 100.

#### DOSAGE DE LA PROACCÉLÉRINE

Le plasma oxalaté virilli apporte les facteurs II, VII et X en excès. Le dosage se fait également par la mesure du temps de Quick du mélange de ce plasma avec le plasma à étudier, dilué.

### III. — MÉTHODES UTILISANT LES THROMBOPLASTINES INCOMPLÈTES :

La céphaline qui équivaut aux plaquettes et le réactif de Stypven ou venin de vipère Russell qui équivaut aux facteurs antihémophiliques et à la proconvertine.

#### LE TEMPS DE STYPVEN

C'est le temps de coagulation du plasma oxalaté recalcifié en présence de Stypven qui permet donc de séparer les déficits en facteur X et en facteur VII.

#### LE TEMPS DE STYPVEN CÉPHALINE

Il dépend du facteur II, du facteur V, du facteur X, mais non des plaquettes, ni du facteur VII.

Il permet le dosage du facteur X, grâce à la courbe de dilution.

### IV. — MÉTHODES D'ÉTUDES DES FACTEURS THROMBOPLASTINIQUES :

#### A. — MÉTHODES INDIRECTES

MÉTHODES GLOBALES D'ESTIMATION DE LA CONSOMMATION DE PROTHROMBINE.

Elles mesurent le temps de Quick du sérum en présence du fibrinogène :

- Technique en 1 temps de Quick;
- Technique en 2 temps de Soulier;
- Technique de Owren.

## MÉTHODES ANALYTIQUES :

— Consommation de prothrombine en présence de céphaline;  
— Consommation de prothrombine en présence d'hémolysat. —  
Méthode de Quick et Izarn — qui est la mesure du temps de coagulation du sang en présence d'hémolysat qui contient « l'érythrocytine » facteur présent dans le stroma, équivalent du facteur plaquettaire.

## B. — MÉTHODES DIRECTES

Test de génération de la thromboplastine de Biggs et Douglas sur lequel nous reviendrons.

## D. — LA PLACE DU FACTEUR STUART DANS LA COAGULATION

### 1<sup>o</sup> DANS LA THROMBOPLASTINOFORMATION.

Il n'est ni activé ni consommé pendant la coagulation et agit comme un enzyme.

D'après le schéma classique on a les réactions successives qui amènent à la formation de la thromboplastine intrinsèque.

Hageman + contact  $\longrightarrow$  f. Hageman activé

— f. Hageman activé + P.T.A. (XI)  $\longrightarrow$  produit de réaction  
(P.T.A.-Hageman)

— (P.T.A.-Hageman) + f. IX  $\longrightarrow$  f. IX activé

— f. IX activé + f. VIII + f. X  $\longrightarrow$  produit intermédiaire n<sup>o</sup> 1

— Produit intermédiaire n<sup>o</sup> 1 + f plaquettaire 3  $\longrightarrow$  produit intermédiaire n<sup>o</sup> 2 ou thromboplastine active incomplète.

— Produit intermédiaire n<sup>o</sup> 2 + f. V  $\longrightarrow$  thromboplastine active complète.

Le facteur X participe essentiellement à la formation du premier produit intermédiaire. Cette étude de la participation des différents facteurs et en particulier du facteur X à la formation de P 1, a été faite par plusieurs auteurs (DUCKERT [25] et FISCH [27]).

Le test utilise un mélange d'incubation se composant de plasma absorbé non dilué qui apporte les facteurs XII-XI-VIII-V, de sérum non dilué qui apporte les facteurs XII-XI-X-IX.

Le P1 est testé par sa capacité à coaguler un plasma substrat dépourvu de calcium, riche en plaquettes, apportant le facteur III, les autres activateurs du complexe prothombinique et le fibrinogène.

On différencie trois périodes dans la formation du premier produit intermédiaire :

1 = une phase d'incubation;

2 = une phase de formation où l'activité arrive rapidement à son maximum;

3 = une phase de dénaturation qui se fait lentement.

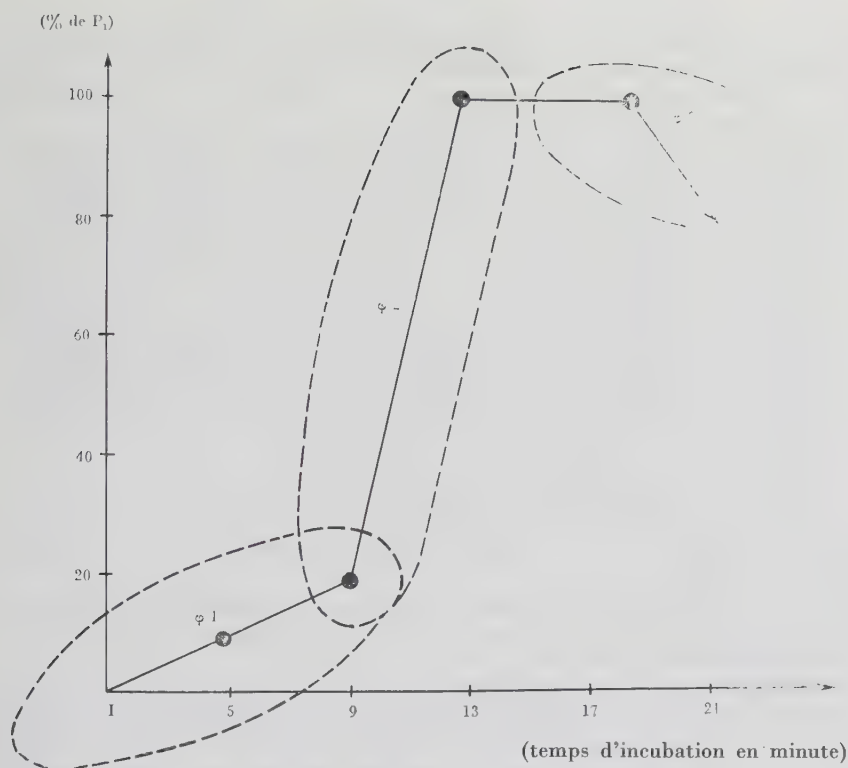


Figure 1  
Courbe de formation de P 1.

Étant donné le type de la courbe, on peut en déduire qu'il y a plus d'une réaction de ce type :



Le nombre des réactions de la première phase est imprévisible mais la deuxième phase est le type de la réaction précédemment décrite.

L'étude de l'action des facteurs plasmatiques dans ses réactions se fait à partir de plasmas et de sérums normaux traités par du sulfate de baryum en prenant dans une première étude du plasma dilué et testé avec un sérum constant et dans un deuxième temps un sérum à des dilutions variables et un plasma constant.

La première série d'études où tous les facteurs plasmatiques sont dilués simultanément et au même degré montre que ces dilutions modifient les phases 1 et 2. Elles prolongent la première phase et perturbent la deuxième.

Une courbe représente la vitesse de formation du premier produit intermédiaire en fonction de la dilution plasmatique et cette courbe est typique pour une substance décrite : un substrat.

La deuxième série d'études s'applique à l'influence des facteurs sériques. Tous les facteurs sériques sont également dilués.

La diminution de la concentration du sérum donne un allongement très important de la première phase.

Avec une dilution au 1/4, la première phase ne peut être mesurée et dure indéfiniment. Le taux de formation de P 1 diminue rapidement. La courbe n'est typique ni pour une enzyme, ni pour un substrat. La quantité totale est réduite en proportion de la dilution, donc un facteur agit comme substrat.

Mais une augmentation de la concentration du sérum au-delà de celle du sang normal, diminue la vitesse de la réaction et la quantité finale : ceci est en faveur d'un autre facteur agissant comme enzyme.

Ces auteurs étudient aussi l'influence des facteurs isolés sur la formation du premier produit intermédiaire et en particulier le facteur Stuart-Prower.

Le mélange d'incubation est ici composé :

- De plasma traité par sulfate de baryum;
- De sérum d'un malade présentant un déficit en facteur Stuart;
- D'une fraction électrophorétique contenant du facteur Stuart presque pur.

Des courbes de dilutions sont faites et les résultats montrent :

- que la première phase n'est pas affectée par les variations de facteur Stuart;
- dans la deuxième phase :
  - la vitesse de la réaction diminue parallèlement à la concentration de facteur Stuart;
  - le taux exprimé en fonction des dilutions donne une ligne droite typique des réactions enzymatiques (fig. 2).

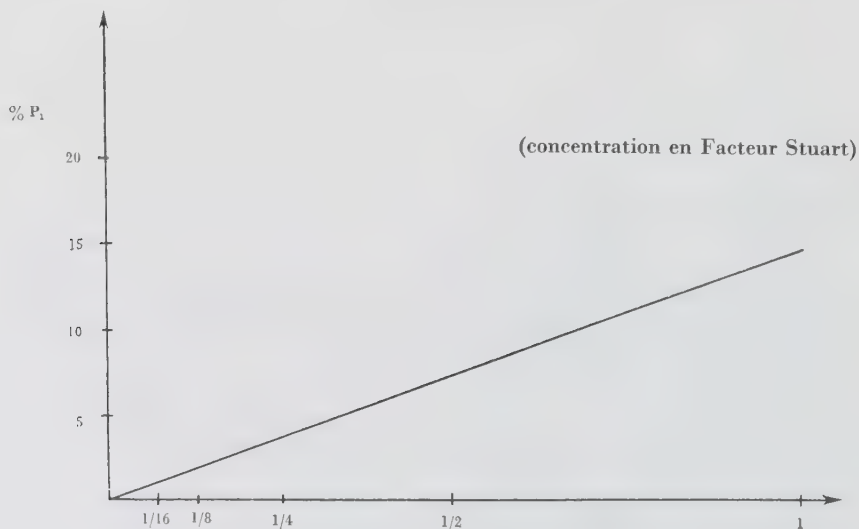


Figure 2

Incidence de la concentration du facteur Stuart sur la formation de P 1

Il est donc bien démontré que le facteur Stuart-Prower agit comme une enzyme dans la deuxième phase de la formation du premier produit intermédiaire.

Une autre preuve de cette réaction enzymatique est le fait que le facteur Stuart reste inchangé pendant la coagulation (JOHNSTON et coll. [45]). Les courbes formées par le pourcentage du facteur Stuart dans des plasmas humains normaux à différentes dilutions ont été étudiées à différentes températures (37°, 18° et 4°) et le taux du facteur Stuart est trouvé constant pendant et après la coagulation.

Notons que, par contre, le facteur VII est trouvé en quantité 2,5 à 3 fois plus grande après la coagulation qu'avant comme s'il se faisait une activation ou une production de ce facteur pendant la coagulation.

*EN CONCLUSION* : le facteur Stuart agit essentiellement dans la deuxième phase :  $\phi 2$  qui se déroule de la façon suivante :



## 2° DANS LA THROMBINOFORMATION :

En l'absence du facteur Stuart, une consommation normale de la prothrombine est impossible et l'adjonction de thromboplastine tissulaire est suffisante pour compenser un déficit en facteur Stuart. C'est une conséquence directe de l'action du facteur Stuart dans les deux systèmes : intrinsèques et extrinsèques.

Ainsi dans un déficit en facteur Stuart, sont perturbés :

- . le temps de coagulation d'un plasma recalcifié;
- . le temps de Quick;
- . le test de génération de la thromboplastine;
- . le test de consommation de la prothrombine.

Le facteur Stuart est également nécessaire à l'activité coagulante complète du venin de vipère Russell. Ceci est le principe du test de Stypven qui permet de diagnostiquer un déficit en facteur Stuart en le différenciant d'une hypoconvertinémie.

Le venin de vipère Russell est une thromboplastine incomplète dont l'activité ne peut se faire normalement qu'en présence de prothrombine, proaccélérine, facteur Stuart et facteur thromboplastique plaquettaire.

BACHMANN [3] [4] le premier a mis au point le test permettant de déceler un déficit en facteur Stuart en ajoutant au plasma à tester en présence de Stypven dilué au 1/200 000<sup>e</sup>, de céphaline diluée au 1/50<sup>e</sup>, et de calcium, un plasma de bœuf filtré sur filtre Seitz apportant la prothrombine et la proaccélérine.

Ce système est donc complet si le plasma du malade à tester apporte le facteur X; il est incomplet et il ne manque que ce facteur si le plasma du malade ne l'apporte pas.

Le test de Stypven est un test spécifique du déficit en facteur Stuart.

Cependant, depuis les toutes dernières années, on pense que le facteur Stuart est un cofacteur de la thromboplastine qui transforme la thromboplastine incomplète en thromboplastine active complète et non un accélérateur de la thrombinoformation.

Le facteur Stuart intervient dans la formation de la thromboplastine endogène et exogène. C'est un cofacteur de la thromboplastine tissulaire, c'est pourquoi le temps de Quick est augmenté lorsqu'il y a un déficit en facteur Stuart.

## CHAPITRE II

### LE FACTEUR STUART

#### A. — LES PROPRIÉTÉS DU FACTEUR STUART

##### PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

##### 1<sup>o</sup> STABILITÉ.

A) A LA TEMPÉRATURE : le facteur Stuart est stable  
à la température de la pièce pendant quelques jours.

En effet, BACHMANN et ses Collaborateurs [3] [4] donnent les résultats suivants :

Pour du plasma et du sérum restés un jour à la température la pièce on trouve 110 p. 100 de résidu de facteur Stuart;

Au bout de 3 jours on trouve 90 p. 100;

Au bout de 8 jours on trouve 60 p. 100.

Le facteur *X* est modérément stable à basse température, puisque du plasma et du sérum conservés à 4° C, au bout de :

- 3 jours donnent 115 p. 100 de facteur Stuart;
- 8 jours                   100 p. 100;
- 4 semaines           75 p. 100 à 85 p. 100;
- 8 semaines           80 p. 100 pour le plasma;  
50 p. 100 pour le sérum.

Le facteur *X* de Stuart est très stable à la congélation puisque congelé à — 20° C on trouve une diminution insignifiante de la quantité du facteur après deux mois d'emménagement et du plasma gardé au réfrigérateur pendant 5 ans garde encore 120 p. 100 de facteur Stuart-Prower actif.

*L'étude de la stabilité du facteur Stuart présent dans le sérum oxalaté en fonction du temps et de la température* donne les résultats suivants :

— à 28° pour un temps d'exposition de 168 heures on trouve 30 p. 100 de facteur Stuart détruit (GRAHAM [30]);

— à 28° et pour un temps d'exposition de 120 heures HOUGIE et ses Collaborateurs [39] trouvent 78 p. 100 de facteur Stuart et pour 168 heures d'exposition 70 p. 100 de facteur Stuart;

— à 37° avec 240 heures de temps d'exposition il reste 25 p. 100 de facteur Stuart pour HOUGIE et ses Collaborateurs [39]. GRAHAM redonne quelques années plus tard le même résultat : à 37° et le même temps d'exposition 75 p. 100 de facteur Stuart détruit [30];

— à 50° au bout de 10 mn il reste 65 p. 100 de facteur Stuart, après 30 mn il reste 55 p. 100, au bout de 60 mn, 20 p. 100 de facteur Stuart (résultat de BACHMANN [4]);

— à 56° après 2 mn et demie HOUGIE et ses Collaborateurs [39] trouvent un résidu de 22 p. 100 de facteur Stuart. De même GRAHAM donne pour le même temps 78 p. 100 de facteur Stuart détruit; au bout de 10 mn BACHMANN [4] trouve 2 p. 100 de résidu de facteur Stuart et 1 p. 100 au bout de 30 mn; également HOUGIE et ses Collaborateurs [39] avait donné le même résultat de 2 p. 100 de facteur Stuart au bout de 30 mn; dans l'éluat en solution saline on trouve 45 p. 100 de facteur Stuart au bout de 30 mn; enfin, au bout de 60 mn il n'y a plus de facteur Stuart (BACHMANN [4]);

— à 65° au bout de 30 mn d'exposition HOUGIE et ses Collaborateurs [39] trouvent 0 p. 100 de facteur Stuart; mais seulement après 2 mn et demie d'exposition à 65 p. 100 GRAHAM [30] donne un résultat de 100 p. 100 de facteur détruit.

L'éluat dans une solution saline au bout de 30 mn garde 29 p. 100 de facteur Stuart.

On peut donc dire en résumé, que le facteur Stuart est très stable à la congélation,

- stable quelques semaines à la réfrigération à 4°;
- stable quelques jours de 28° à 37°, et à la température du laboratoire;
- à 56° 78 p. 100 du facteur Stuart est détruit en 2.5 mn;  
98 p. 100 en 30 mn;
- à 65° il est complètement détruit en 2 mn et demie.

#### B) STABILITÉ AU PH :

HOUGIE et ses Collaborateurs [39] en exposant des sérums à 37° pendant 30 mn à des concentrations de  $H^+$  différents donnent les résultats suivants :

- moins de 20 p. 100 de facteur Stuart à un pH 4 (fig. 3);
- autour de 10 p. 100 à un pH 5;

— à un pH 6 le taux de facteur Stuart est de 100 p. 100  
et il se maintient à ce niveau à des pH de 7, 8 et 9.

— au pH 10 il est de nouveau à moins de 20 p. 100.

P. DE NICOLA [18] donne des résultats identiques : le facteur Stuart est stable entre des pH de 6 à 9 et détruit rapidement en dessus et en dessous de ces valeurs.

% en facteur Stuart

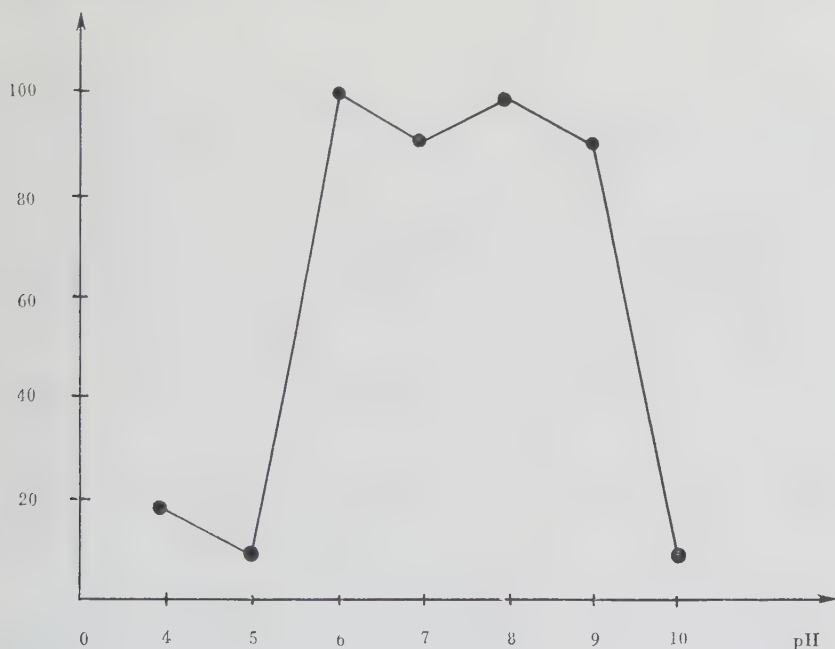


Figure 3

Stabilité du facteur Stuart aux différents pH.

## 2° ADSORPTION.

### A) PAR LE SULFATE DE BARYUM :

Dès les premières publications sur le facteur Stuart, les auteurs notaient que ce facteur jusque-là inconnu et encore mal défini était adsorbable par le sulfate de baryum (HOUGIE et ses Collaborateurs [39], BACHMANN et ses Collaborateurs [4]).

L'adsorption est obtenue en laissant 5 minutes à la température de la pièce le plasma ou le sérum et le sulfate de baryum, puis en agitant avec une baguette et ensuite en centrifugeant à 2 500 tours par minute pendant 5 minutes.

L'éluat du sérum absorbé sur sulfate de baryum est obtenu en lavant deux fois le sulfate de baryum avec du chlorure de sodium à 0,9 p. 100.

L'éluat est faite avec un tiers du volume original de 0,14 M. de citrate trisodique à pH 7,8, mélangé dans un verre pendant 5 minutes puis centrifugé. Le surnageant est stocké à  $-20^{\circ}$ .

#### B) PAR L'HYDROXYDE D'ALUMINE :

Dans les travaux princeps de HOUGIE, BARROW et GRAHAM sur le facteur Stuart [39] on trouve une étude détaillée des plasmas et des sérums normaux adsorbés par l'hydroxyde d'alumine et surtout de leurs effets sur le plasma et le sérum du malade étudié : Stuart.

Le temps de Quick du malade étant de 85 secondes il est ramené à 12 secondes 8 avec l'addition à 0,05 ml de sérum du malade, de 0,05 ml de sérum normal, alors que l'addition de 0,1 ml de plasma normal non dilué, adsorbé sur l'alumine à 59 secondes et que l'addition de 0,1 ml de sérum normal, dilué au 1/5<sup>e</sup>, adsorbé sur alumine, à 0,1 ml du plasma du malade laisse le temps de Quick à 62 secondes 8.

Le facteur intéressé et corrigeant le temps de Quick du malade Stuart est donc adsorbé par l'alumine.

GRAHAM [30] étudiant le temps de prothrombine de plasmas déficients en facteur Stuart avec des sérums variés et en particulier avec un sérum normal absorbé sur hydroxyde d'alumine, donne un temps de 62 secondes 8 et avec l'éluat d'adsorption d'hydroxyde d'alumine du sérum normal, le temps de prothrombine est de 13 secondes 2.

FERGUSON dans un article décrivant les méthodes d'étude des nouveaux facteurs de la coagulation et en particulier le facteur Stuart [26] prépare un plasma citraté absorbé par hydroxyde d'alumine, cet éluat est phosphaté et dialysé à partir d'un plasma de malade présentant un déficit en facteur Stuart.

#### C) SUR FILTRE SEITZ :

Le facteur Stuart est adsorbable par le filtre de Seitz. Pour la méthode de mesure du facteur Stuart décrite par BACHMANN [4], la courbe d'étalonnage n'est valable que s'il ne reste plus du tout de facteur Stuart dans le filtrat. Il est donc nécessaire durant la filtration, de doser des échantillonnages de plasma filtré et de déterminer le temps de coagulation et le taux d'activité prothrombinique totale. Les premiers 200 ml de plasma de bœuf oxalaté, filtré à travers des filtres de 30 à 50 p. 100 d'amiante ont une concentration de prothrombine insuffisante.

Dans les 100 ml suivants, il y a une quantité suffisante de prothrombine, il n'y a plus de facteur Stuart, ni de facteur VII.

En continuant, la filtration, le facteur VII et le facteur Stuart réapparaissent dans le filtrat.

Un plasma de bœuf filtré sur filtre Seitz peut donc être dans de bonnes conditions, complètement dépourvu de facteur VII et de facteur Stuart et servir de substrat dans une méthode de dosage de ces facteurs en apportant : le fibrinogène, la prothrombine et le facteur V (BACHMANN et ses Collaborateurs).

La technique de filtration est la suivante :

dans un appareil de filtre de Seitz de 14 cm de diamètre sont placés deux filtres d'amiante, le plus bas avec 30 p. 100 d'amiante et un peu au-dessus un filtre avec 20 p. 100 d'amiante. 1 500 ml de plasma de bœuf sont filtrés. La filtration se fait à la température de la pièce. La vitesse de filtration est de une goutte par seconde. Une filtration plus accélérée donne une séparation insuffisante de facteur Stuart et de prothrombine.

Les premiers 200 ml sont rejetés puis on mesure le taux d'activité prothrombinique totale d'échantillons de 60 ml. Le taux doit être de 25 p. 100.

Ainsi on peut déterminer la valeur zéro d'un mélange d'incubation avec :

- 0,1 ml de plasma filtré;  
plus 0,1 ml de tampon;  
plus 0,1 ml de venin de vipère Russel et céphaline.

Le mélange est incubé à 37° pendant 30 secondes puis on mesure le temps de coagulation après avoir ajouté 0,1 ml de chlorure de calcium à 0,25 M.

#### D) ADSORPTION SUR PHOSPHATE TRICALCIQUE :

Le facteur Stuart est adsorbable par le phosphate tricalcique : 50 mg de phosphate tricalcique dans 1 ml de plasma au sérum (TELFER et ses Collaborateurs [69]).

### 3° LE FACTEUR STUART EST ÉLUÉ.

Par des solutions de citrate de sodium (DUCKERT [25]).

### 4° LE FACTEUR STUART EST SOLUBLE.

Dans l'eau distillée.

Il est précipité à des pH de 5 et 4 et redissout à des pH au-dessous de 4 avec un minimum de solubilité à un pH de 4,3 (DUCKERT [25]).

5° LE FACTEUR STUART N'EST PAS ACTIVÉ PAR LE  
CONTACT DU VERRE OU DE L'AMIANTE :

(P. DE NICOLA [13]).

DUCKERT [25]).

6° PROPRIÉTÉS ÉLECTROPHORÉTIQUES DU FACTEUR  
STUART-PROWER :

Le facteur Stuart-Prower migre dans un champ électrophorétique avec la fraction des globulines  $\alpha$  (DENSON [20])-(KOLLER [47]).

Le facteur Stuart migre plus rapidement que le facteur VI et que le P.T.A. ou F XI (fig. 1) (fig. 4).

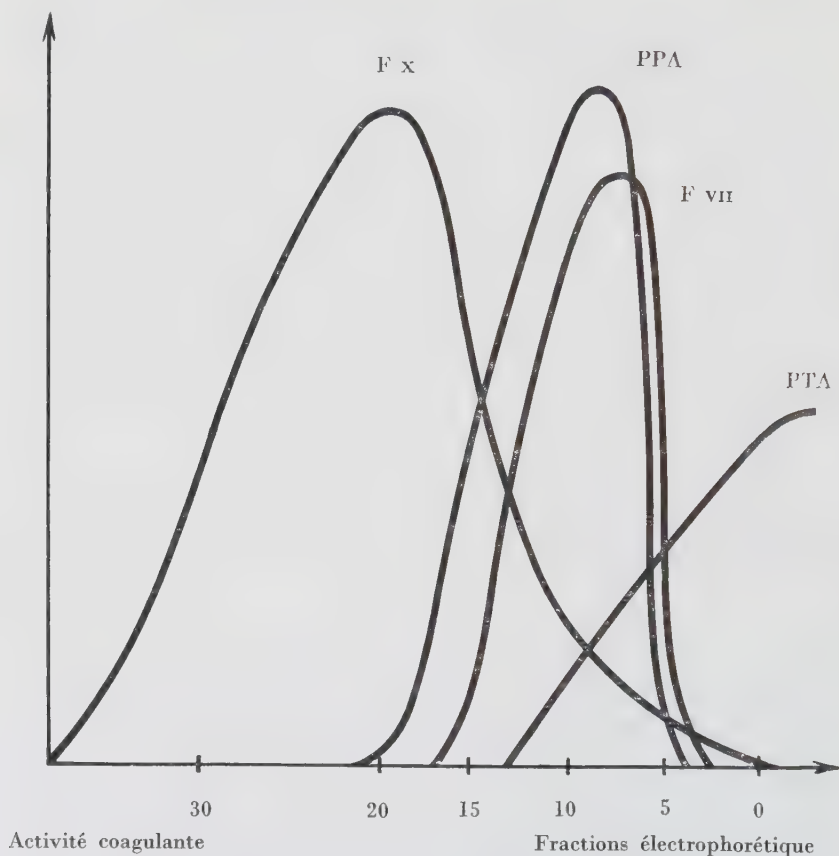


Figure 4

Migration électrophorétique du facteur Stuart.

Des études de plasmas de malade présentant un déficit en facteur Stuart ont été faites par DENSON en 1958.

L'électrophorèse d'un sérum normal et des sérums de malades est pratiquée de la façon suivante :

— quatre bandes superposées de 6 cm de papier filtré, marquées en segments de 1 cm, et humectées de tampon (tampon véronal sodique) sont suspendues dans un récipient pendant une heure. On verse au sommet de ces bandes quatre fois 0,1 ml de sérum et une force de 120 volts est appliquée pendant 20 minutes. La bande du sommet est séchée et colorée et les autres bandes sont découpées en segments de 1 cm.

Les segments sont placés dans un tube de centrifugation à 2 000 tours minute pendant 10 minutes. La fraction qui corrige le mieux les déficits des plasmas étudiés est la fraction  $\alpha$  et plus précisément le segment de 1 cm qui est à 7 ou 8 cm de l'origine, donc en fait  $\alpha_1$ .

## B. — LES TECHNIQUES PERMETTANT DE DÉCELER UN DÉFICIT EN FACTEUR STUART

Avant d'étudier les tests permettant de déceler un déficit en facteur Stuart, nous étudierons les tests affirmant un déficit du complexe prothrombinique, orientant vers un déficit en facteur Stuart.

### I. — LE TEMPS DE QUICK

Il est toujours perturbé dans un déficit du facteur Stuart.

C'est le temps de coagulation, en seconde, d'un plasma décalcifié (citraté ou oxalaté) en présence d'un excès de thromboplastine et de chlorure de calcium. C'est une étude globale de la thrombinoformation.

Le temps de coagulation de ce plasma ne dépend donc que des facteurs prothromboplastiques. Il n'est prolongé que dans le cas d'un déficit en prothrombine, proconvertine, proaccélélerine ou facteur Stuart.

#### *Méthode.*

Le sang oxalaté ou citraté est centrifugé à 1 500 tours par minute pendant 5 minutes.

On distribue 0,1 ml du plasma recueilli dans plusieurs tubes à hémolyse placés dans un bain-marie à 37°.

On ajoute successivement dans le tube : 0,1 ml de suspension de thromboplastine, puis, 0,1 ml de solution de chlorure de calcium. Le chronomètre est déclenché à ce moment précis. Le tube est laissé au

bain-marie à 37°. Quelques secondes avant le temps prévu (12 secondes), le tube est alors sorti du bain-marie et l'état de la coagulation est apprécié par inclinaison ou retournement du tube.

Le temps « T » trouvé est le temps de Quick du plasma examiné. Le temps est converti en taux d'activité prothrombinique par rapport au plasma normal auquel on attribue par convention une activité de 100 p. 100.

A l'état pathologique, les taux peuvent être compris entre 0 et 80 p. 100.

## II. — TEST PERMETTANT D'AFFIRMER UN DÉFICIT EN PROCONVERTINE OU FACTEUR STUART OU UN DÉFICIT ASSOCIÉ DES DEUX FACTEURS

Dosages différentiels de proconvertine, de prothrombine et de proaccéléline par la technique de Owren et Koller.

Le principe de ces dosages est de mesurer, le temps de coagulation en présence de thromboplastine d'un plasma dilué au 1/10<sup>e</sup>, auquel sont ajoutés tous les facteurs à l'exception de celui qu'on désire doser. Celui-ci est apporté successivement dans le mélange par un plasma normal témoin et le plasma du malade dilués l'un et l'autre au 1/10<sup>e</sup>.

Pour le dosage du complexe proconvertine-facteur Stuart, la source de fibrinogène, proaccéléline et prothrombine est fournie par un plasma déconvertiné réactif. Ce réactif est préparé en filtrant 10 ml de plasma de bœuf (prélevé sur le mélange de Wintrobe) sur un filtre de Seitz à 20 p. 100 d'amiante.

La proconvertine et le facteur Stuart sont apportés par le plasma témoin et le plasma à tester.

### *Technique de mesure.*

Le sang est prélevé sur le mélange de Wintrobe desséché. Les mesures doivent être faites dans les deux heures qui suivent le prélèvement. Dans un tube placé au bain-marie on met successivement :

- 0,1 ml de plasma à tester dilué au 1/10<sup>e</sup> dans une solution tampon;
- 0,1 ml de plasma de bœuf filtré sur filtre Seitz;
- 0,1 ml de thromboplastine;
- 0,1 ml de solution de chlorure de calcium à 0,25.

Le temps normal est de 17 à 19 secondes. Dans un déficit en facteur Stuart, ce temps est plus ou moins augmenté alors que les temps permettant de doser la proaccéléline et la prothrombine sont normaux.

### III. — TEST PERMETTANT DE DISTINGUER UN DÉFICIT EN FACTEUR STUART D'UN DÉFICIT EN PROCONVERTINE :

- Test de génération de la thromboplastine;
- Temps de Stypven.

#### A) LE TEST DE GÉNÉRATION DE LA THROMBOPLASTINE :

Ce test permet d'apprécier l'activité de la thromboplastine plasmatique en remplaçant dans le test de Quick la thromboplastine tissulaire par une thromboplastine préparée extemporement en mélangeant les différents facteurs prothromboplastiques du plasma que l'on veut tester.

Pour séparer les facteurs prothromboplastiques on prépare :

*Un plasma citraté adsorbé :*

4,5 ml de sang sont prélevés sur 0,5 ml de citrate de sodium, et centrifugés à grande vitesse. Puis l'adsorption est faite par 0,2 ml de suspension d'alumine. Ce mélange est centrifugé. Le plasma adsorbé est dilué au 1/5<sup>e</sup> dans une solution saline isotonique.

Le facteur Stuart, facteur IX, la prothrombine et la proconvertine ont été adsorbés et il reste dans ce plasma le facteur labile, le facteur VIII, le facteur de Rosenthal et le facteur de Hageman.

— *Le sérum* est préparé en laissant vieillir pendant au moins 4 heures au bain-marie 2 ml de sang recueilli sur une goutte de suspension de thromboplastine. Ce sérum est dilué au 1/10<sup>e</sup> dans la solution saline isotonique au moins 1 heure avant l'emploi et conservé à + 4°.

Ce sérum contient le facteur Stuart, le facteur IX, le facteur de Rosenthal, le facteur de Hageman et la convertine.

Sont absents du sérum le facteur VIII et le facteur labile.

— On prépare de la même façon un plasma et un sérum témoin.

Les autres réactifs utilisés pour ce test sont :

- une suspension de plaquettes ou de la céphaline,
- une solution de chlorure de calcium M/40 et un plasma substrat oxalaté dont le temps de Quick est de 12 secondes.

Le test est d'abord exécuté sur un sérum et un plasma témoin. Un mélange d'incubation est préparé dans un tube placé au bain-marie à 37° avec :

- 0,2 ml de solution de céphaline
- 0,2 ml de plasma adsorbé dilué au 1/5<sup>e</sup>
- 0,2 ml de sérum normal dilué au 1/10<sup>e</sup>
- 0,2 ml de chlorure de calcium M/40.

Le chronomètre est déclenché au moment où le calcium est ajouté.

On répartit alors dans trois tubes placés au bain-marie 0,1 ml de plasma substrat.

De 2 minutes en 2 minutes, on prélève 0,1 ml de mélange d'incubation et on le porte dans un des tubes contenant le substrat. On ajoute simultanément 0,1 ml de chlorure de calcium M/40 et on déclenche un deuxième chronomètre pour mesurer le temps de coagulation du substrat.

A la deuxième minute, le temps de coagulation du substrat est compris entre 30 et 15 secondes; à la 4<sup>e</sup> et à la 6<sup>e</sup> minute il est de 9 à 12 secondes.

Le test est recommencé avec plasma et sérum du malade, puis en mélangeant plasma normal et sérum du malade, puis plasma du malade et sérum normal.

Dans un déficit en facteur Stuart, le mélange plasma normal et sérum du malade donne des temps de coagulation prolongés alors que le sérum normal corrige les temps de coagulation du plasma des malades. On a les mêmes résultats dans le cas d'une hémophilie type A ou déficit en facteur VIII.

#### B) LA DÉTERMINATION DU TEMPS DE STYPVEN :

Il permet de séparer un déficit du facteur Stuart d'une hypoconver-tinémie. Le principe est de substituer, dans un temps de Quick, à la thromboplastine, une dilution de venin de vipère Russel. On obtient avec un plasma normal un temps un peu plus long que le temps de Quick habituel : ce temps n'est pas influencé par un déficit en procon-vertine alors qu'il est sensible à un déficit en facteur Stuart.

Ce test utilise comme réactifs :

- un plasma à tester;
- un plasma témoin;
- un plasma déconver-tiné;
- une solution de venin de vipère Russel;
- de la céphaline;
- une solution tampon;
- une solution de chlorure de calcium M/40.

On teste les dilutions de Stypven au 1/50 000<sup>e</sup>, 1/100 000<sup>e</sup> et 1/200 000<sup>e</sup> dans un mélange contenant : de la céphaline (0,47 g pour mille) et une solution tampon. On choisit la dilution donnant un temps de coagulation compris entre 80 et 100 secondes.

L'épreuve consiste à tester successivement un plasma témoin et le plasma du malade dans un mélange contenant :

- 0,1 ml de solution de céphaline;
- 0,1 ml de plasma dilué au 1/10<sup>e</sup>;

0,1 ml d'une dilution Stypven — céphaline (ayant incubé 30 mn à 37°);

0,1 ml de solution de chlorure de calcium.

Le temps de coagulation de ce mélange est de 30 à 40 secondes, avec un plasma normal. Il est nettement plus long, de l'ordre de 70 à 90 secondes, avec un plasma présentant un déficit en facteur Stuart.

Ces différents tests : temps de Quick, dosages différentiels des facteurs du complexe prothrombinique de Owren, test de génération de la thromboplastine et temps de Stypven, sont les tests qui permettent, lorsqu'ils sont perturbés, d'affirmer un déficit en facteur Stuart.



## CHAPITRE III

# DÉFICITS CONGÉNITAUX EN UN DES FACTEUR DU COMPLEXE PROTHROMBINIQUE

Les troubles de la coagulation dus à un déficit du complexe prothrombinique sont caractérisés par un allongement du temps de Quick.

Lors des premières publications sur ce type de déficit, on pensait que l'allongement du temps de Quick était dû à une diminution de la prothrombine mais par la suite, de nombreux auteurs ont prouvé, comme nous l'avons vu précédemment, que ce sont surtout les facteurs accélérateurs de la conversion de la prothrombine en thrombine qui influencent le temps de Quick.

Dans les déficits congénitaux en prothrombine, proaccélérine, proconvertine est facteur Stuart, le temps de Quick est donc toujours allongé.

La prothrombine et la proconvertine agissant seulement dans la thrombinoformation, le test de génération de la thromboplastine et le temps de consommation de la prothrombine sont normaux dans les déficits en prothrombine et proconvertine.

Au contraire, la proaccélérine et le facteur Stuart, jouant un rôle à la fois dans la thrombinoformation et la thromboplastino-formation, le test de génération de la thromboplastine et le temps de consommation de la prothrombine sont anormaux dans les déficits intéressant ces facteurs.

Nous rappellerons dans ce chapitre les caractéristiques de déficits congénitaux en un facteur du complexe prothrombinique en excluant celui du facteur Stuart. Nous étudierons donc rapidement les déficits congénitaux en facteur V ou proaccélélerine  
en facteur II ou prothrombine  
en facteur VIII ou proconvertine.

## A. — DÉFICITS CONGÉNITAUX EN FACTEUR V

Le déficit congénital en facteur V, décrit pour la première fois par Owren en 1947, est caractérisé par :

— Du point de vue clinique : des syndromes hémorragiques plus ou moins graves;

— Du point de vue biologique :

- . un temps de saignement normal ou allongé;
- . un temps de coagulation normal ou allongé;
- . un temps de Quick très allongé corrigé par l'adjonction de plasma frais, absorbé par du sulfate de baryum;
- . un test de génération de la thromboplastine plasmatique perturbé;
- . un taux de proaccélélerine diminué.

En 1959, DORMONT [24] a repris et classé les quarante observations publiées. Cette étude permet d'avoir une idée sur les différents types de tableaux cliniques rencontrés dans cette affection. Dans un tiers des cas environ, il s'agit d'hémorragies graves qui correspondent à un déficit très important en facteur V. Dans ces cas-là, les premières hémorragies ont toujours lieu dans l'enfance. Les types d'hémorragies les plus souvent rencontrés sont : les méno-métrorragies chez la fille après la puberté, l'hémorragie ombilicale à la chute du cordon, les hémorragies après avulsions dentaires. Plus rares sont les hématuries, les hémorragies du post partum, les hémarthroses.

Dans les formes moins graves, il s'agit d'hémorragies apparaissant le plus souvent après une intervention chirurgicale. Là, des hémorragies après extractions dentaires ont parfois été révélatrices.

Notons qu'il ne semble pas exister de parallélisme absolu entre la précocité du début et la gravité de l'affection. Dans certaines formes graves les hémorragies n'ont débuté qu'à l'âge de 6 ans.

Les formes latentes ne se manifestent que par une perturbation des tests hématologiques pratiqués systématiquement chez les collatéraux d'un sujet atteint.

Des malformations congénitales ont été signalées dans certaines observations : syndactylisme, épidermolyses bulleuses, communications interventriculaires, canal artériel, bifidité urétérale et rein double.

C'est l'étude de l'hémostase et de la coagulation qui va permettre de poser le diagnostic de cette affection. La numération plaquettaire est normale ainsi que la rétraction du caillot. Le temps de saignement est souvent normal mais il a été trouvé pathologique : supérieur à 10 minutes dans quelques observations. Le temps de coagulation du sang total est allongé dans la moitié des cas environ.

Le temps de recalcification du plasma est presque toujours allongé.

Le temps de Quick est toujours pathologique. Il est très allongé dans les formes graves où le taux de facteur V est de 0 à 6 p. 100 de la normale.

Le temps de Stypven céphaline est lui aussi perturbé.

La consommation de la prothrombine est généralement diminuée, toujours retardée.

Plus précis sont les résultats que donne le test de génération de la thromboplastine de Biggs et Douglas. Le sérum du malade donne une courbe normale alors que la courbe plasmatique est plus ou moins pathologique traduisant une thromboplastino-formation retardée ou diminuée.

Les études de H. JORT en 1955 et plus tard de nombreux auteurs (HORDER et ses Collaborateurs, LARRIEU et SOULIER) [37] ont montré que le facteur I plaquettaire est identique au facteur V du plasma adsorbé sur les plaquettes, représentant 6 p. 100 de l'activité d'un plasma normal citraté.

Le facteur V est indispensable pour la formation de la thromboplastine tissulaire aussi bien qu'endogène. Il s'agit essentiellement en augmentant la vitesse de formation de la thromboplastine active.

HORDER et SOKAL [37] estiment que 23 p. 100 de facteur V sont nécessaires pour une bonne thromboplastinoformation. Son action est très rapide puisque son addition à la cinquième minute à une mixture de Biggs qui en est dépourvue provoque en une minute la formation d'une thromboplastine très active.

Du point de vue thérapeutique, les transfusions de sang frais ou de plasma frais corrigent le déficit et permettent d'obtenir une hémostase suffisante. Le sang conservé et le plasma sec perdent la plus grande partie de leur facteur V. Le plasma sec ne garderait que 20 p. 100 de son facteur V (SOULIER et ses Collaborateurs), il serait donc nécessaire d'en injecter de grandes quantités dans le cas où le sang ou le plasma frais manqueraient.

Il semble que l'on puisse conclure des différents travaux (FRANK et ses Collaborateurs [28], BRENNAN et ses Collaborateurs [11]) que le demi-temps de vie du facteur V est d'environ six heures.

## B. — DÉFICIT EN PROTHROMBINE OU FACTEUR II.

Le déficit en prothrombine est une affection rare. DORMONT [24] signale six observations authentiques de cette affection.

. Du point de vue clinique, il s'agit de syndrome hémorragique de gravité moyenne, atteignant les deux sexes. Il semble que ce soit une affection familiale et héréditaire.

Les types d'hémorragies sont variés. On trouve des hémorragies de section, des épistaxis, des hémorragies dentaires et digestives, des hémorragies post-opératoires, des méno-métrorragies, des hémarthroses dans trois cas.

Du point de vue biologique, le temps de coagulation est, soit nettement allongé, soit à la limite de la normale, soit tout à fait normal. De même, le temps de Quick n'est pas perturbé de façon identique dans tous les cas.

. Pour QUICK [60] il est allongé,

. Pour BORCHGREVINK [10] il est à peine modifié : 14 à 15 secondes pour un témoin de 12 secondes.

C'est le dosage de la prothrombine vraie qui permet d'établir le diagnostic : il est d'environ 10 p. 100 de la normale.

L'étude de la consommation de la prothrombine montre que le même pourcentage est consommé dans le même temps que le sujet normal, mais en chiffre absolu, la consommation est très inférieure.

L'étude du test de la génération de la thromboplastine par BORCHGREVINK et ses Collaborateurs [10] montre que le test sérique est perturbé mais que l'on peut le normaliser en ajoutant une préparation « d'accélélerine de bœuf ». Il semble donc que le trouble de la formation de la thromboplastine est une conséquence indirecte de la pauvreté du sérum en prothrombine.

Un déficit en prothrombine, du point de vue thérapeutique, est corrigé par la transfusion de sang frais ou de plasma mais il a été remarqué dans plusieurs cas (Quick, Biggs et Douglas) que des transfusions importantes ne donnent que des corrections faibles et transitoires. BORCHGREVINK conclut de ses travaux que la demi-vie du facteur II serait de quarante-huit à soixante heures.

## C. — DÉFICIT EN PROCONVERTINE OU FACTEUR VII.

ALEXANDER et ses Collaborateurs [2] ont publié en 1951, une observation princeps qui caractérisait ce déficit. C'est une affection extrêmement voisine de celle du déficit en facteur Stuart comme nous l'avons déjà vu et quelques cas n'ont pu être classés définitivement

dans l'une ou l'autre de ces catégories qu'après la reprise des observations, des expériences de mélange de plasmas et surtout la découverte des deux tests qui permettent de séparer ces deux facteurs voisins :

— Le test de génération de la thromboplastine et le temps de Stypven — céphaline.

Le déficit en facteur VII ou maladie d'ALEXANDER [2] est caractérisé du point de vue clinique, par un syndrome hémorragique qui peut être extrêmement sévère. On peut distinguer différentes formes.

La forme grave précoce débute parfois dès les premiers jours de la vie. Notons qu'il a été observé trois formes mortelles en bas-âge [24] deux décès par hémorragie cérébrale et un par hémorragie digestive.

Les localisations hémorragiques observées le plus fréquemment sont les hémarthroses, les hématomes, les épistaxis, les hémorragies digestives, quelques cas d'hémorragies ombilicales à la période néonatale, plusieurs hémorragies intra-crâniennes, plusieurs cas de ménorrhagies;

La forme tardive franche, qui apparaît entre deux et cinq ans : Ces hémorragies sont du même type que précédemment. Il semble que les hémarthroses et les hémorragies digestives occupent une place plus importante que les autres types d'hémorragies.

La forme légère, latente où il n'y a pas de tendance hémorragique. Il s'agit d'hétérozygotes dont le déficit a été découvert par examen systématique chez des parents de sujets présentant un déficit important.

L'étude de l'hémostase et de la coagulation permet de diagnostiquer ce déficit.

Le temps de saignement est généralement normal; cependant, il a été trouvé prolongé dans quelques cas.

Le temps de coagulation est normal.

Le temps de Quick est toujours prolongé. Il peut être légèrement augmenté : 25 secondes à 39 secondes ou fortement pathologique : 100 secondes à 200 secondes dans les formes graves.

Le dosage de la proconvertine dans le mélange plasma du malade et plasma de bœuf sur filtre Seitz à 20 p. 100 qui apporte la prothrombine et la proaccéléline (OWREN et KOLLER) est trouvé pathologique.

Le test de génération de la thromboplastine de Biggs et Douglas se révèle tout à fait normal.

On traite un syndrome hémorragique dû à un déficit en facteur VII par des perfusions intraveineuses de plasma, de sérum ou de fractions riches en facteur VII. L'effet clinique se fait sentir durant plusieurs jours bien que le taux en facteur VII dans le sang diminue rapidement.

En effet, le demi-temps de vie de ce facteur est très court : 2 à 3 heures, si le facteur a été apporté par une perfusion de sérum, un peu plus long (5 à 6 heures) s'il a été apporté par du plasma.

Ces différents troubles de la coagulation dûs à un déficit d'un des facteurs du complexe prothrombinique s'expriment tous, du point de vue clinique, par un syndrome hémorragique de type très varié, plus ou moins grave suivant l'importance du déficit. Le tests d'exploration de l'hémostase et de la coagulation révèlent que le temps de saignement et le temps de coagulation sont généralement normaux alors que le temps de Quick est toujours plus ou moins allongé.

Les techniques de dosage des différents facteurs, de Owren et Koller, le test de génération de la thromboplastine et le temps de Styp-ven permettent de différencier ces déficits les uns des autres.

## CHAPITRE IV

### ÉTUDE DES DIFFÉRENTS CAS DE DÉFICIT EN FACTEUR STUART PUBLIÉS DANS LA LITTÉRATURE

Les techniques modernes d'exploration de la coagulation, en particulier celles qui explorent le complexe prothrombinique, ont permis l'étude analytique des différents facteurs qui le composent.

Ainsi ont été isolés des syndromes hémorragiques nouveaux, héréditaires ou acquis. Le plus récent est le déficit en facteur Stuart.

Cette entité, avant d'être admise a été l'objet de contestations et d'appellations diverses.

Nous nous proposons, dans ce chapitre, de décrire les cas de déficits en facteur Stuart retrouvés dans la littérature; cette étude permet de souligner les tâtonnements qui ont conduit à isoler le facteur X de la coagulation.

#### A. — LE CAS STUART ÉTUDIÉ TOUT D'ABORD EN 1953 PAR LEWIS, FRESH ET FERGUSON [51]

Il s'agit d'un fermier de 32 ans, hospitalisé pour un syndrome hémorragique entraînant une anémie.

L'histoire de cette affection commence avec une hémorragie du cordon ombilical; pendant l'enfance on retrouve de nombreuses épistaxis, mais surtout à partir de la puberté, apparaissent des hématuries, des mélènas, hématomes et hémarthroses, pas d'hémoptysie ni d'hématémèse.

Les antécédents familiaux sont en faveur d'une affection héréditaire puisqu'on trouve :

- 1 parent décédé par hémorragie;
- chez les 4 fils : 1 saigne facilement,  
2 présentent des épistaxis fréquentes.

Le malade est né d'une union consanguine : son père et sa mère étaient neveu et tante.

— Les examens biologiques montrent : (Tableau II).

- un temps de saignement normal;
- la résistance capillaire est normale;
- la rétraction du caillot est normale;
- les plaquettes sont normales;
- le fibrinogène et l'antithrombine normaux, ainsi que les anticoagulants circulants;
- mais le temps de Quick est très prolongé;
- le test de consommation de prothombine montre une élévation importante du résidu de prothrombine au bout d'une heure;
- l'indice de proconvertine est trouvé très bas.

Le diagnostic d'hypoconvertinémie familiale est alors porté.

*Le cas est repris et réétudié en 1956 par HOUGIE, GRAHAM et BARROW [39-41-42] devant l'hétérogénéité des résultats de l'étude du test de génération de la thromboplastine chez les malades diagnostiqués comme ayant une hypoconvertinémie.*

Les auteurs utilisent, en plus des examens décrits précédemment, le test de Stypven, le test de génération de la thromboplastine et une mesure de la concentration du facteur Stuart par la correction du déficit de coagulation du plasma du malade dans un test de prothrombine modifiée, utilisant du plasma du malade, de l'extrait de cerveau et du sérum normal dilué de façon variable dans du sérum du malade.

Des courbes sont construites en fonction des différentes dilutions.

Les résultats sont identiques pour les tests utilisés par LEWIS et ses Collaborateurs.

Le test de Stypven est pathologique.

Le test de génération de la thromboplastine sérique est pathologique.

Des expériences complémentaires sont faites :

— L'étude de l'effet du sérum et du plasma de malade traité par le dicoumarol sur le plasma du malade. L'expérience montre que s'il s'agit d'un malade traité depuis trois jours, le temps de Quick est corrigé, si le traitement dure depuis plus longtemps, le temps de Quick n'est pas corrigé.

— L'étude de l'effet du plasma et du sérum d'un malade déficitaire en Christmas factor ou Facteur IX sur le plasma du malade Stuart montre que le mélange des deux donne une correction du temps de Quick;

— Surtout, l'étude des effets du plasma et du sérum du malade sur un cas de déficit en S.P.C.A. (Facteur VII) montre une correction mutuelle des temps de Quick de ces plasmas.

Il s'agissait du malade étudié par ALEXANDER dans ses travaux princeps sur l'hypoconvertinémie.

Enfin, une expérience de croisement avec les plasmas et les sérums du malade de Crockett : H. H... [16] montre qu'il n'y a pas de correction mutuelle entre ces deux plasmas.

On conclut de ces divers tests et expériences qu'il existe un nouveau facteur de la coagulation, décelable par des méthodes qui n'ont pas été utilisées jusque-là, différent du facteur VII avec lequel il a dû être confondu.

## RÉSULTATS DES EXAMENS DE LABORATOIRE :

MALADE : STUART (AUTEURS : HOUGIE, GRAHAM ET BARROW)

|                                                         | Plasma<br>Mal.                       | Plasma<br>normal | Sérum<br>Mal. | Sérum<br>Normal |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------|---------------|-----------------|
| T.C.                                                    | 14 mn                                |                  |               |                 |
| T.C.P. { Prothrombine<br>Proaccélérine<br>Proconvertine | 103 sec.<br>100 p. 100<br>2,5 p. 100 |                  |               |                 |
| T.S.                                                    | 1 mn 15 sec                          |                  |               |                 |
| T.Q.                                                    | 85 sec.                              | 12 sec. 3        |               |                 |
| T. Stypven                                              | 27 sec.                              | 18 sec. 5        |               |                 |
| Taux Facteur X                                          | 0 p. 100                             |                  |               |                 |
| T.G.T.                                                  | N                                    | N                | Anormal       | N               |
| Consom. Prothrombine                                    | 46 p. 100                            |                  |               |                 |

TABLEAU II

Les auteurs : HOUGIE, GRAHAM et BARROW, font une très importante étude génétique de la famille Stuart (fig. 5).

D'après les tests et examens hématologiques, et en particulier le dosage de facteur Stuart des 14 membres de la famille, ils concluent que :

1 de ses membres, présentant des signes cliniques d'une diathèse hémorragique, a de 1 à 3 p. 100 de facteur Stuart et est homozygote;

quelques-uns ont un déficit en facteur Stuart de 30 ou 40 p. 100 mais sans manifestation clinique : ils seraient hétérozygotes;

les autres ont un taux de facteur Stuart normal.

Les auteurs concluent enfin que le déficit en facteur Stuart est une diathèse hémorragique héréditaire dû à un gène hautement pénétrant, autosomique, récessif, incomplet.

A la lumière de cette étude magistrale, des observations étudiées et prises tout d'abord comme des déficits en facteur S.P.C.A. ou hypo-convertinémie, sont revues et classées avec les déficits en facteur Stuart.

Des expériences de corrections mutuelles des différents cas difficilement classables permettent des éclaircissements. Ce sont en particulier, les expériences de croisements de différents plasmas étudiés par DISCHE en 1958 [23] qui montrent qu'il n'y a pas de correction de test de Stypven avec un mélange du plasma du malade Stuart avec des sérums des malades de :

- . TELFER [70];
- . BIGGS R.M. [7];
- . NEWCOMB [54].

alors qu'il y a normalisation de ce test avec un mélange : plasma de Stuart et sérum du malade étudié par l'auteur : DISCHE [23]. (Tableau III).

Le test de génération de la thromboplastine et des temps de Quick effectués sur ces mêmes types de mélanges donnent les mêmes résultats. (tableau IV.)

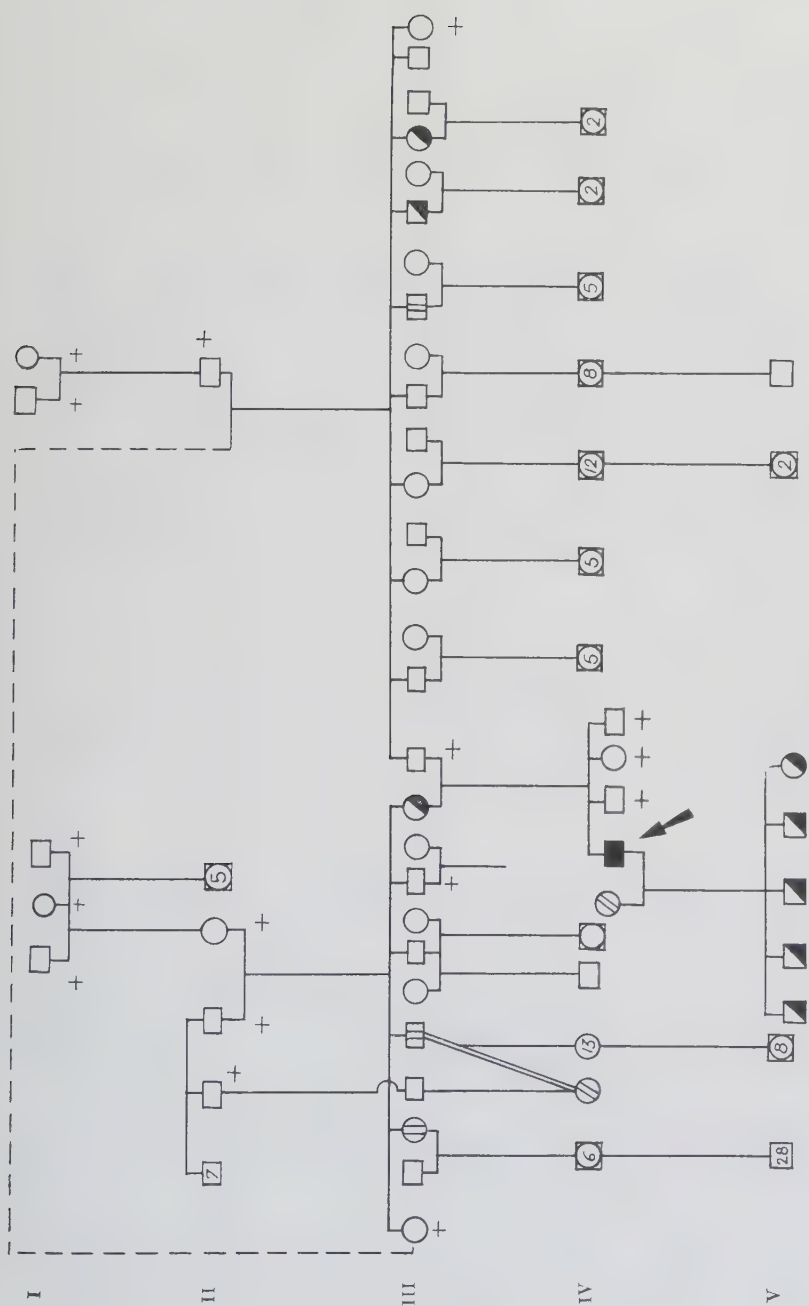


Figure 5  
Famille Stuart

| SÉRUM (1 volume)                             |         |         |                                    |                  |                  |           |               |
|----------------------------------------------|---------|---------|------------------------------------|------------------|------------------|-----------|---------------|
| PLASMA (1 volume)                            | Sel     | N       | Auteurs<br>DISCHE<br>Malade : G.H. | TELFER<br>PROWER | HOUGIE<br>STUART | BIGGS     | NEWCOMB<br>RG |
| <i>Auteurs : TELFER<br/>Malades : PROWER</i> | 19 sec. | 11 sec. | 12 sec.                            | 20 sec.          | 19,5 sec.        | 14,5 sec. | 15,5 sec.     |
| <i>Auteurs : HOUGIE<br/>Malades : STUART</i> | 34 sec. | 18 sec. | 10,5 sec.                          | 26 sec.          | 31 sec.          |           |               |

Test de Stypven effectué sur des mélanges de plasmas et sérums de différents malades (en temps de Quick).

TABLEAU III

| PLASMA<br>(9 volumes) | Sel | PLASMA (1 volume) |                  |                 |                  |                  | SÉRUM (1 volume) |                  |                  |                  |                 |                   |
|-----------------------|-----|-------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------|
|                       |     | N                 | Cas de<br>Dische | Cas de<br>Owren | Cas de<br>Telfer | Cas de<br>Hougie | N                | Cas de<br>Dische | Cas de<br>Telfer | Cas de<br>Hougie | Cas de<br>Biggs | Cas de<br>Newcomb |
| Cas de Dische         | 63  | 31 sec            |                  |                 |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                 |                   |
| Cas d'Owren           | 68  | 30 sec            | 67 sec           | 65 sec          | 28 sec 5         | 32 sec           | 24 sec           | 53 sec           | 25 sec           | 25 sec           | 25 sec 5        | 47 sec            |
| Cas de Telfer         | 46  | 30 sec            | 29 sec           |                 | 29 sec           |                  | 24 sec 5         | 54 sec           | 28 sec           | 25 sec           | 28 sec 5        | 49 sec            |
| Cas de Hougie         | 67  | 26 sec 5          | 24 sec           |                 | 63 sec           | 44 sec           | 29 sec           | 28 sec 5         | 48 sec           | 40 sec           | 41 sec          | 41 sec            |
|                       |     |                   |                  |                 |                  |                  | 25 sec           |                  |                  |                  | 51 sec          | 45 sec            |

Temps de Quick utilisant des mélanges de plasma (9 volumes) et plasma (1 volume) et des mélanges de plasmas (9 volumes) et sérum (1 volume) et différents malades : on utilise l'extrait de cerveau dans ce test (DISCHE).

Temps de Quick utilisant des mélanges de plasma (9 volumes) et plasma (1 volume) et des mélanges de plasmas (9 volumes) et sérum (1 volume) de différents malades : on utilise l'extrait de cerveau dans ce test (DISCHE).

TABLEAU IV

D'autres cas, étudiés encore plus antérieurement sont revus.

B. — CAS D'UNE FAMILLE PRÉSENTANT « UN DÉFICIT EN FACTEUR STABLE DE TRANSFORMATION DE LA PROTHROMBINE » PAR FRICK ET HAGEN EN 1948 [29].

Le premier cas étudié dans cette famille est une jeune fille de 24 ans, hospitalisée pour des douleurs abdominales suivies d'iléus paralytique de 3 à 6 jours. Les médecins ont pensé qu'il était en relation avec une ovulation accompagnée d'extravasation de sang intra-abdominale.

— la malade ne présentait pas d'hémarthroses;

— les antécédents personnels révélèrent des hémorragies intramusculaires et des hématomes;

— les antécédents familiaux : l'étude du temps de Quick fait chez quelques membres de la famille donne les résultats suivants :

21 sec. pour la mère;

20 sec. pour un frère;

19 sec. pour un autre frère

(le contrôle étant de 17 sec.).

— Le temps de Quick de la malade était de 67 sec., le temps de saignement et de coagulation un peu augmenté.

En 1959 le test de génération de la thromboplastine et le temps de Stypven pathologique les font classer parmi les déficits en facteur Stuart.

C. — LE CAS M.M... DÉCRIT PAR CROCKETT, SHOTTON, CRADDOCK, BYRDS ET LEAVELL, EN 1958 [16].

L'histoire est celle d'un enfant de 5 ans hospitalisé d'abord en 1945 pour un syndrome hémorragique intermittent apparu depuis l'âge de 2 semaines : ce sont des épistaxis importantes, des hématémèses, des mélènas, des hématuries mais pas d'hémarthrose.

L'étude des antécédents familiaux ne révèle rien d'anormal.

— L'examen clinique montre une déficience de l'état général : hypostaturisme. Mais l'étude des différents appareils ne montre rien d'anormal et en particulier il n'y a ni hépatomégalie, ni splénomégalie, ni adénopathie.

— Des examens de laboratoire complets ont été pratiqués : la formule sanguine, le temps de saignement, le temps de coagulation, la rétraction du caillot et le test du brassard sont normaux mais le temps de Quick est augmenté : 62 secondes à 92 secondes. (Tableau V.)

— L'examen des urines est normal.

— Les tests hépatiques et l'électrophorèse normaux permettent d'exclure une diathèse hépatique.

L'évolution de la maladie, sans aucune amélioration, l'histoire d'un syndrome hémorragique, l'examen clinique négatif, les examens biologiques normaux, en dehors du temps de Quick accéléré, font conclure à une hypoprothrombinémie idiopathique.

Par la suite, la preuve du déficit en facteur Stuart a été faite par HOUGIE, BARROW et GRAHAM [39] qui montrent que le temps de génération de la thromboplastine est pathologique ainsi que le test de Stypven et que le mélange des deux plasmas (celui du malade de Crockett et ses Collaborateurs et celui du malade de Hougie, Graham et Barrow) n'apporte pas de correction mutuelle.

EXAMENS DE LABORATOIRE ET BILAN D'HÉMOSTASE  
DU MALADE DE CROCKETT

| EXAMENS                                                          | MALADE H. H...                |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Temps de saignement                                              | 2 mn 30 sec.                  |
| Temps de coagulation                                             | 11 mn à 48 mn                 |
| Temps de Quick                                                   | 62 sec. à 92 sec./N = 12 sec. |
| Test de Stypven                                                  | Pathologique                  |
| Taux de facteur Stuart                                           | Diminué                       |
| T.G.T.                                                           | Sérique, pathologique         |
| Expérience de correction : plasma de Stuart +<br>plasma de H. H. | Pas de correction             |

TABLEAU V

Il s'agit d'un processus identique pour le cas suivant.

D. — CAS DE LA FAMILLE DÉCRITE EN 1952 PAR VAN  
BELL [72].

Dans cette famille, 6 enfants sur 12 présentaient une diathèse hémorragique à type d'hémorragies gingivales, nasales, d'hématomes et même d'hémarthroses entraînant une anémie (fig. 6).

Les examens de laboratoires faisaient conclure à un déficit en Facteur VII

L'étude de cette famille est reprise par ROSS, VAN ARKEL et VERLOOP en 1958 [63] à la lumière des découvertes de HOUGIE, GRAHAM et BARROW sur le facteur Stuart [39].

L'histoire des maladies des 6 membres de cette famille est donc celle de diathèses hémorragiques, avec des hémorragies à la section des téguments, des hémorragies génitales, cutanées et sous-cutanées. Mais il semble qu'il y ait eu une certaine amélioration et moins d'épisodes hémorragiques depuis 1952.

De nombreux examens sont pratiqués et de nombreuses méthodes d'investigation utilisées pour faire le diagnostic de cette diathèse hémorragique. (Tableau VI.)

— Son trouvés pathologiques :

le temps de Quick, qui est nettement allongé. Il est corrigé par 20 p. 100 de plasma ou sérum normal, 20 p. 100 de plasma de malade atteint d'hypoconvertinémie et d'un hémophile B. Il n'est pas corrigé par le plasma d'un malade traité par des anticoagulants depuis assez longtemps, par le plasma du malade de BACHMANN (déficit en facteur Stuart), par du sérum normal chauffé à 56° pendant 30 minutes ou absorbé sur du sulfate de baryum;

la consommation de prothrombine, le test est normalisé par l'addition de 0,1 ml de sérum normal à 0,1 ml de sang du malade;

le test de génération de la thromboplastine : il est normal avec le plasma du malade ; pathologique si on utilise le sérum du malade avec un plasma témoin.

Il est corrigé par :

— 50 p. 100 de sérum normal.

— par du sérum de malade présentant un déficit en facteur VII.

Il n'est pas corrigé :

— par un sérum chauffé à 51°,

— par un sérum adsorbé sur du sulfate de baryum,

— par le sérum du malade de BACHMANN.

— par le sérum des autres membres de la famille.

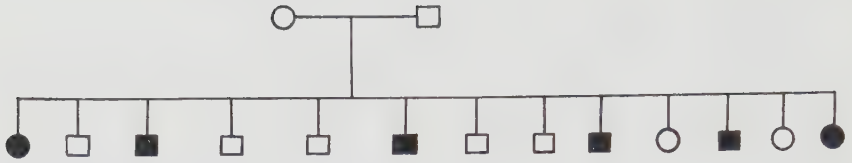
Le diagnostic de déficit en facteur Stuart - Prower est posé.

Roos et ses Collaborateurs font une étude de la transmission héréditaire de ce facteur, grâce à cette nombreuse famille et les explorations pratiquées, sur le plus grand nombre possible de ses membres.

Pour que le déficit s'exprime cliniquement il faut qu'un gène soit présent dans les conditions homozygotes ( $a_1 a_1$ ). S'il est présent dans les conditions hétérozygotes ( $a_1 a_2$ ), le déficit n'est décelable que par les examens biologiques.

Dans le cas de cette famille, les auteurs pensent avoir trouvé :

- . 6 homozygotes;
- . 4 ou 5 hétérozygotes;
- . 2 à 1 individus normaux.



- : femme homozygote.
- : homme homozygote.
- : femme normale.
- : homme normal.
- ◐ : femme hétérozygote.
- ◑ : homme hétérozygote.

Figure 6  
Famille décrite par Roos et COLL.

MALADES ÉTUDIÉS PAR ROSS ET SES COLLABORATEURS

| EXAMENS                                 | ♀<br>29 ans  | ♂<br>25 ans  | ♂<br>21 ans  | ♂<br>18 ans  | ♂<br>15 ans  | ♀<br>10 ans  |
|-----------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Temps de saignement.....                | 6 mn         | 5 mn         | 9 mn         |              | 6 mn         | 5 mn 3 sec   |
| Temps de coagulation ...                | 10 mn        | 9 mn         | 9 mn 5 sec   | 9 mn         | 11 mn 5 sec  | 8 mn         |
| Temps de Quick .....                    | 51 sec       | 48 sec       | 45 sec       | 59 sec       | 47 sec       | 52 sec       |
| Consommation de Pro-<br>thrombine ..... | 44 p. 100    | 56 p. 100    | 56 p. 100    | 45 p. 100    | 32 p. 100    | 64 p. 100    |
| Test de Stypven .....                   | Path. 24 sec | Path. 25 sec | Path. 24 sec | Path. 24 sec | Path. 28 sec | Path. 25 sec |
| Taux de Facteur Stuart ..               | 5 p. 100     | 6,2 p. 100   | 5,1 p. 100   | 5,2 p. 100   | 6 p. 100     | 5 p. 100     |
| T.G.T. ....                             | Pathologique | Pathologique | Pathologique | Pathologique | Pathologique | Pathologique |

TABEAU VI

E. — LE CAS DE M.M... DÉCRIT EN 1953 PAR BEAUMONT ET BERNARD COMME UNE HYPOCONVERTINÉMIE CONGÉNITALE HÉMORRAGIPARE [6].

L'histoire est celle d'une enfant née en mars 1952 après un accouchement normal. A 4 jours, elle présente des hémorragies au niveau des lèvres, des ecchymoses de la face et du crâne, des pétéchies sur tout le corps, à 6 jours des hémorragies ombilicales et rectales.

L'examen clinique est négatif en dehors d'un subictère et d'une pâleur. Le foie et la rate sont normaux.

Des transfusions mettent fin au syndrome hémorragique.

Mais à 22 jours, à nouveau, apparaissent des hémorragies ombilicales et rectales nécessitant des transfusions.

A 8 semaines, nouvel épisode : hémorragies ombilicales et nasales nécessitant des transfusions.

L'étude des antécédents familiaux ne révèle rien de particulier.

Les examens hématologiques (tableau VII) montrent un temps de saignement et un temps de coagulation un peu augmenté, mais surtout un temps de Quick très augmenté, rapidement ramené au voisinage de la normale par les transfusions.

Notons l'inefficacité de l'administration de la vitamine K dans ces syndromes hémorragiques.

Les effets de divers plasmas et sérums sur le temps de Quick du malade amène les auteurs à la conclusion que le facteur déficitaire est adsorbable par le sulfate de baryum, disparaît après filtration sur filtre Seitz, est stable à la chaleur et au vieillissement. Ils le rapprochent du déficit du malade d'ALEXANDER [2] et posent le diagnostic d'hypoconvertinémie.

En 1958, les auteurs : CAEN, BEAUMONT et BERNARD [14] reprennent l'étude de ce cas à la lumière des découvertes de HOUGIE, GRAHAM et BARROW sur le facteur Stuart.

L'enfant M. M... est alors âgé de 6 ans. Des transfusions hebdomadaires sont nécessaires et les interruptions ont occasionné des accidents : une hémorragie cérébro-méningée et une hémorragie du fond d'œil.

— Le temps de Quick est augmenté;

— Le test de génération de la thromboplastine et le test de Stypven sont pathologiques;

— Il existe une anomalie de l'utilisation de la prothrombine.

Mettant en évidence que ces troubles sont corrigés par du plasma normal, du plasma d'hémophile B, du plasma de malade atteint d'hypoconvertinémie et qu'ils ne sont pas corrigés par du plasma de malade traité depuis assez longtemps par du dicoumarol ni par celui d'un malade présentant un déficit en facteur Stuart (Délia B...) les auteurs posent le diagnostic de déficit en facteur Stuart.

| EXAMENS                     | MALADE M. M... ÉTUDIÉ<br>par CAEN BEAUMONT<br>et BERNARD |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------|
| Temps de saignement .....   | 8 minutes                                                |
| Temps de coagulation .....  | 10 minutes                                               |
| Temps de Quick.....         | 51 secondes                                              |
| Test de Stypven .....       | Pathologique                                             |
| Taux de facteur Stuart..... | 1 p. 100                                                 |
| T.G.T. ....                 | Pathologique                                             |

TABLEAU VII

#### F. — LA FAMILLE ÉTUDIÉE EN 1954 PAR DE VRIES ET SES COLLABORATEURS [21].

Ils décrivent trois malades : A., B., et C., présentant un syndrome hémorragique de moyenne gravité.

Pour le cas A..., les hémorragies ont commencé à la naissance par des hémorragies ombilicales, puis il a présenté des hémorragies cutanées et des hématomes ainsi que des saignements abondants au moindre traumatisme et section cutanée.

Le malade est vu à 17 ans : le temps de Quick et le temps de coagulation sont un peu augmentés (tableau VIII).

Les malades B... et C... sont vus à 28 et 19 ans : ils présentent des hémorragies depuis l'âge de 12 ans, assez graves, à type d'hémorragies digestives, dentaires, des épistaxis, des hématuries, des hémarthroses et des hémorragies post-opératoires.

Ici également le temps de Quick est un peu augmenté (l'addition aux plasmas de ces malades de sérum d'hémophile B corrige le temps de Quick).

Deux ans plus tard, en 1956, ces trois malades sont réétudiés par HOUGIE, BARROW et GRAHAM. Le diagnostic est alors précisé. En effet, le test de génération de la thromboplastine sérique est pathologique dans les trois cas et ces auteurs prouvent qu'il s'agit d'un déficit en facteur Stuart.

CAS EXAMINÉS PAR DE VRIES ET SES COLLABORATEURS

| EXAMENS                    | A               | B            | C            |
|----------------------------|-----------------|--------------|--------------|
| Temps de saignement .....  | 2 mn 30 sec     | 1 mn 30 sec  | 1 mn 30 sec  |
| Temps de coagulation ..... | 22 mn           | 8 mn         | 97 mn        |
| Temps de Quick .....       | 17 sec à 20 sec | 17 sec       | 20 sec       |
| Test de Stypven            | Pathologique    | Pathologique | Pathologique |
| Taux de Facteur Stuart     | Pathologique    | Pathologique | Pathologique |
| T.G.T.                     | Pathologique    | Pathologique | Pathologique |

(1) Ces 3 derniers examens ont été fait par HOUGIE, BARROW et GRAHAM en 1957.

TABLEAU VIII

G. — DEUX CAS DE DIATHÈSE HÉMORRAGIQUE CONGÉNITALE ÉTUDIÉS PAR STEFANOVIC EN 1955 [69].

*Le Cas P. D...* : le malade est âgé de 15 ans. Il présente des épistaxis graves et des hématomes nécessitant des transfusions.

Dans les antécédents, on retrouve des hématomes et des hémarthroses.

L'examen clinique est négatif.

Le bilan hématologique montre un temps de Quick augmenté, corrigé par du sérum normal.

*Le cas S. M...* : le malade est âgé de 19 ans, il est hospitalisé pour des épistaxis, il a présenté des épisodes hémorragiques depuis l'âge de 4 ans à type de gingivorragies, ecchymoses et pétéchies.

Le temps de coagulation, le temps de saignements, la consommation de prothrombine sont normaux. Le temps de Quick est augmenté. (Tableau IX.)

En 1955, le diagnostic d'hypoconvertisinémie congénitale est posé.

Mais en fait, les tests de Stypven et le test de génération de la thromboplastine montreront plus tard qu'il s'agissait d'un déficit en facteur Stuart.

En effet, en 1956, ces cas sont revus par HOUGIE, BARROW et GRAHAM qui font ainsi la preuve du déficit.

MALADES ÉTUDIÉS PAR STÉFANOVIC EN 1955

| EXAMENS                                           | P. D...      | S. M...      |
|---------------------------------------------------|--------------|--------------|
| Temps de saignement .....                         | 4 mn         | 3 mn         |
| Temps de coagulation .....                        | 6 mn         | 13 mn        |
| Temps de Quick .....                              | 26 sec       | 27 sec       |
| Consommation de Prothrombine .....                | Normale      | Normale      |
| <i>En 1957 par HOUGIE et ses Collaborateurs :</i> |              |              |
| Test de Stypven .....                             | Pathologique | Pathologique |
| T.G.T. ....                                       | Pathologique | Pathologique |

TABLEAU IX

# H. — EN 1956 NEWCOMB, MATTER ET CONROY [54]

Publient le cas de diathèse hémorragique d'une malade de 32 ans dont l'histoire est la suivante :

La malade a présenté une première hémorragie à l'âge de 3 ans, à type d'hématurie qui se reproduit à l'âge de 5 ans et plusieurs fois par la suite. La malade signale qu'elle a souffert dans l'enfance de très vives douleurs articulaires et qu'elle a eut à l'âge de 8 ans, une importante tuméfaction des deux membres inférieurs faisant suite à un traumatisme. Les deux membres ont dû être incisés et drainés.

Durant ces années et celles qui suivent, la malade a présenté des hématuries et des arthralgies intenses.

Les règles ont débuté à l'âge de 12 ans; elles étaient extrêmement abondantes entraînant une anémie corrigée par un traitement à base de fer.

Dans l'adolescence, la malade a présenté des ecchymoses et des pétéchies et, à l'âge de 17 ans, l'hémorragie qui a suivi une amygdalectomie était telle qu'elle a nécessité quatre transfusions. La jeune fille a souffert en outre de céphalées, nausées, vomissements et troubles de la vue avec hémianopsie.

A 20 ans, au cours d'une bronchopneumonie, la malade a eu une hémoptysie, elle souffre toujours d'arthralgie et lombalgie avec hématurie.

A 21 ans, nouvelle hémoptysie qui nécessite des transfusions.

Durant les années qui suivent cette symptomatologie s'est intensifiée, ces hémoptysies sont nombreuses et abondantes, à 32 ans les arthralgies sont très pénibles, les hématuries persistent. De plus, la malade se plaint de violentes douleurs abdominales, elle est hyperthermique.

L'examen clinique montre une splénomégalie et poly-adénopathies.

Dans les antécédents obstétricaux on trouve, en 1953 et 1956, deux grossesses qui ne se poursuivent pas et à trois mois et demi des avortements sont suivis d'hémorragies importantes.

L'étude des antécédents familiaux révèle un décès par hémorragie après une biopsie chez un oncle et le décès de l'enfant de six mois, d'une tante, par hématome intracrânien. Mais, chez les parents directs, pas de troubles, ni de saignements anormaux.

## LES EXAMENS HÉMATOLOGIQUES SONT CONSIGNÉS DANS LE TABLEAU SUIVANT :

| EXAMENS                    | Cas R. G...              |
|----------------------------|--------------------------|
| Temps de saignement .....  | Normal                   |
| Temps de coagulation ..... | Normal                   |
| Temps de Quick.....        | 50 sec (Normal = 15 sec) |
| T.G.T. ....                | Anormal                  |

TABLEAU X

La même année, HOUGIE et ses Collaborateurs étudient également cette malade. Les résultats des examens de laboratoire et tests sont identiques à ceux obtenus par NEWCOMB et ses Collaborateurs et la conclusion est que cette malade, elle aussi, présente un sérieux déficit en facteur Stuart.

DISCHE [23] en 1958 fait des expériences de croisements des plasmas et sérums de cette malade et des cas étudiés par TELFER et ses Collaborateurs [70], HOUGIE et ses Collaborateurs [39], et R.M. BIGGS

Il trouve que le plasma de R.G..., ajouté à celui de la malade Prower étudiée par TELFER et de Stuart étudiée par HOUGIE ne corrige pas le T.G.T. qui reste pathologique. C'est donc une preuve de plus qu'il s'agit d'un déficit en facteur Stuart.

C'est cette série d'expériences qui a prouvé également que le déficit de la malade étudiée par TELFER et ses Collaborateurs et appelé par eux « déficit en facteur Prower », facteur ignoré jusque-là, était le même que le déficit présenté par Stuart.

En effet, les plasmas et sérums de ces malades ne se corrigent pas mutuellement et les mélanges de ceux-ci n'apportent pas de normalisation du T.G.T. sérique.

Le cas suivant est celui de ce malade : Prower, étudié par TELFER.

## I. — LA MALADE PROWER, ÉTUDIÉE EN 1956 PAR TELFER ET SES COLLABORATEURS [70].

A. Prower est hospitalisée à l'âge de 22 ans, avant une extraction dentaire, pour tendance hémorragique.

En effet, l'interrogatoire révèle que le premier épisode hémorragique a eu lieu à l'âge de 5 ans à l'occasion d'une extraction dentaire,

A 8 ans, nouvel accident hémorragique à l'occasion d'une extraction dentaire,

Enfin, en 1945, hémorragie intermittente durant quatre jours suit une nouvelle avulsion dentaire.

On ne trouve pas, dans les antécédents de cette malade, d'hémorragies spontanées. Elle ne présente même pas de saignements anormaux, lors des traumatismes minimes. Les règles sont normales.

Les antécédents familiaux ne révèlent pas de syndromes hémorragiques semblables. L'examen clinique est négatif. Les examens biologiques montrent une électrophorèse normale, les tests de floculation du sérum sont normaux.

Les examens hématologiques (tableau XI) donnent un temps de coagulation et de saignement normaux mais le temps de Quick est

augmenté, le temps de Quick utilisant la thromboplastine du venin de vipère Russel est trouvé normal mais ce test, repris quelques années plus tard en 1958 par DENSON est trouvé pathologique [19].

Enfin, le T.G.T. sérique est pathologique.

Ces résultats et des expériences de mélanges avec des plasmas et sérum de malades présentant un déficit connus en un facteur de la coagulation amène les auteurs à la conclusion qu'il s'agit d'un déficit en un facteur nouveau : le facteur Prower.

| EXAMENS                              | A. PROWER                                    |
|--------------------------------------|----------------------------------------------|
| Temps de saignement .....            | 3 mn 30 sec                                  |
| Temps de coagulation .....           | 8 mn 8 sec                                   |
| Temps de Quick.....                  | 24 sec à 30 sec (Contrôle 12 sec)            |
| Taux de Facteur PROWER - STUART..... | 7 p. 100                                     |
| T.G.T. ....                          | Sérique = pathologique                       |
| Stypven.....                         | Trouvé normal par TELFER en 1956 [70].       |
|                                      | Trouvé pathologique par DENSON en 1958 [19]. |

TABLEAU XI

| EXAMENS                            | CAS DE R.M. BIGGS                 |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| Temps de coagulation .....         | 5 mn 30 sec à 9 mn 30 sec         |
| Temps de Quick.....                | 29 sec à 43 sec (Contrôle 17 sec) |
| Consommation de prothrombine ..... | 20 p. 100                         |
| Test de Stypven .....              | Pathologique                      |
| T.G.T. ....                        | Pathologique                      |

TABLEAU XII

## X. — LE CAS DE DEUX SŒURS JUMELLES DE 10 ANS, ÉTUDIÉ PAR R. M. BIGGS EN 1956 [7].

Ici les hémorragies sont de type : épistaxis et hémorragies post-opératoires.

Le temps de coagulation est normal, l'index de consommation de prothrombine légèrement anormal, le temps de Quick et le taux d'activité thrombinique totale sont augmentés. Le Stypven et le test de génération de la thromboplastine sérique sont pathologiques (tableau XII).

Des expériences de croisements avec le cas étudié par TELFER (DISCHE) ne donnent pas de correction mais une correction du temps de Quick est obtenue avec un mélange du plasma des malades et de ceux de malades présentant un déficit en « Christmas factor ».

La preuve est faite qu'il s'agit d'un déficit en facteur Stuart.

XI. — LA MALADE Délia B..., DONT LE CAS EST DÉCRIT POUR LA PREMIÈRE FOIS EN 1957 PAR BACHMANN ET FLUCKIGER EST REPRISE EN 1958 PAR CES MÊMES AUTEURS [3, 4, 5].

Dans les antécédents familiaux on trouve deux sœurs de la grand-mère maternelle présentant une tendance hémorragique des petites blessures mais aucun des autres membres ne semblent présenter de troubles hémorragiques.

La naissance de l'enfant s'est passée normalement, pas d'hémorragies du cordon mais aux 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> jours, un mélæna traité par des transfusions et l'administration de vitamine K.

Au cours des premiers mois, l'enfant est hospitalisé pour anémie et hématome de l'aisselle.

L'examen clinique montre un foie un peu augmenté de volume, une rate non palpable.

Les temps de coagulation et de saignement sont très augmentés; le temps de prothrombine ne peut être mesuré.

Par la suite, l'enfant présente des hématémèses et des mélænas et un mois plus tard une hémorragie cérébrale. L'hémorragie est arrêtée par une transfusion mais ce traitement doit être répété tous les 5 à 6 jours et, malgré cela, en 1956, l'enfant présente une nouvelle hémorragie cérébrale grave.

Une pneumoencéphalographie montre une très importante augmentation des venticules latéraux alors que le cortex est réduit à 1 cm.

A un an, l'enfant est hydrocéphale et aveugle et ne peut vivre sans une transfusion hebdomadaire.

Les examens hématologiques montrent en plus des troubles décrits précédemment, un test de consommation de la prothrombine anormal, le test de génération de la thromboplastine sérique et le test de Stypven pathologique (tableau XIII).

Les auteurs rapprochent ce cas de celui de Stuart et concluent qu'il s'agit de la même affection.

| EXAMENS                     | Délia B...                         |
|-----------------------------|------------------------------------|
| Temps de saignement .....   | Normal                             |
| Temps de coagulation .....  | Normal                             |
| Temps de Quick.....         | 58 sec à 270 sec (contrôle 12 sec) |
| Taux de facteur Stuart..... | Diminué                            |
| Test de Stypven .....       | Pathologique                       |
| T.G.T. ....                 | Pathologique                       |

TABLEAU XIII

| Année | Références                                      | Cas         | Sexe            | Age            | Gravité        | Hémorragies |                             | T.Q.                       | Date de la preuve du déficit F.X. | Taux F.X.  |
|-------|-------------------------------------------------|-------------|-----------------|----------------|----------------|-------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|------------|
|       |                                                 |             |                 |                |                | Age début   | Type hémopéritoine          |                            |                                   |            |
| 1953  | Frick et Hagen [29]                             | H.H.        | F               | 24             | ++             | 1           | E.D.U.                      | 67 sec                     | 1956                              | 5 p. 100   |
| 1949  | Crockett [16]                                   |             | F               | 8              | +++            |             |                             | 92 sec                     |                                   |            |
| 1952  | Van Bell [72]                                   |             | F               | 29             | +++            |             |                             | 51 sec                     |                                   |            |
| 1958  | puis Roos et Col. [63]                          |             | M               | 25             | ++             |             |                             | 48 sec                     |                                   |            |
|       |                                                 |             | M               | 21             | ++             | 1           | E.C.S.<br>d.G.U.<br>O.A.    | 45 sec                     | 1958                              | 6,2 p. 100 |
|       |                                                 |             | M               | 18             | ++             |             |                             | 59 sec                     | 1958                              | 5,1 p. 100 |
|       |                                                 |             | M               | 15             | ++             |             |                             | 47 sec                     | 1958                              | 5,2 p. 100 |
|       |                                                 |             | F               | 10             | ++             |             |                             | 52 sec                     | 1958                              | 6 p. 100   |
| 1953  | Beaumont et Bernard [6]                         | M.M.        | F               | 1              | +++            | 4 jours     | O.D.C.S.<br>E.N.            | 51 sec                     | 1958                              | 1 p. 100   |
| 1953  | Lewis et Coll. [51]<br>puis Hougie et Col. [39] | Stuart      | M               | 36             | ++             | 1           | E.O.H.A.<br>D.              | 85 sec                     | 1956                              | 0 p. 100   |
| 1954  | De Vries et Coll. [21]                          | A<br>B<br>C | M<br>M<br>M     | 17<br>28<br>19 | ++<br>++<br>++ | naissance   | C.S.A.<br>D.E. d P.<br>U.A. | 20 sec<br>17 sec<br>20 sec | 1956<br>1956<br>1956              |            |
| 1955  | Stéphanovic [69]                                | P.Q.<br>SM  | M<br>M          | 15<br>19       | ++<br>++       | 2           | E.C.A.<br>E.C. d A.         | 26 sec<br>27 sec           | 1956<br>1956                      |            |
| 1955  | Chevallier                                      | CD<br>F.J.  | M<br>M          | 30<br>31       | ++<br>++       | 18<br>20    | S.H.U.E.<br>S.H.d.          | 50 sec<br>31 sec           | 1956<br>1956                      | 5 p. 100   |
| 1956  | Newcomb et Coll. [54]                           |             | F               | 32             | +++            | 3           | D.U.C.G.                    | 50 sec                     | 1956                              |            |
| 1956  | Telfer et Coll. [70]                            | Prower      | F               | 22             | ++             | 5           | d.P.g.                      | 30 sec                     | 1958                              | 7 p. 100   |
| 1956  | R.M. Biggs [7]                                  |             | 2 F<br>Jumelles | 10             | +              |             | E.P.                        | 43 sec                     | 1956                              |            |
| 1957  | Barnett                                         |             | M               | 32             | ++             |             | S.H.d.C.A                   | 270 sec                    | 1958                              |            |
| 1957  | Fluckiger et Coll.<br>puis Bachmann [3-4-5]     | D.B.        | F               | 1              | +++            | naissance   | D.N.O.                      | 270 sec                    |                                   |            |
| 1958  | Horder [36]                                     |             | F               | 27             | ++             | 14          | G.H.                        |                            | 1958                              | 3 p. 100   |
| 1958  | Quick et Hussey [59]                            |             | F               | 9              | ++             | 1           | A.H.d.C.                    | 16 sec                     | 1958                              |            |

Légende : C = Hémorragies cutanées et sous-cutanées.  
S = Hémorragie de section.  
P = Hémorragie post-opératoire.

d = Hémorragie dentaire.  
D = Hémorragie digestive.  
E = Hémorragie nasale.  
O = Hémorragie ombilicale.

G = Hémorragie génitale.  
N = Hémorragie intracrânienne.  
A = Hémorragie articulaire.  
H = Hématome intramusculaire.

Nous voyons en conclusion que, à partir de 1956 et des travaux très précieux de HOUGIE, BARROW et GRAHAM qui ont défini et permis le diagnostic d'une diathèse hémorragique inconnue jusque-là : le déficit en facteur X, ou facteur Stuart, les publications de cas mal définis depuis 1953 ont été reprises, soit par HOUGIE et ses Collaborateurs eux-mêmes, soit par les auteurs qui les avaient présentées, soit par d'autres auteurs et ces cas ont pu être classés.

Après 1956, des cas de déficit en facteur Stuart ont été publiés dans la Littérature allemande, anglaise et française : cas de BEAUMONT et de BERNARD, repris en 1958 par CAEN et ses Collaborateurs.

Les examens hématologiques et tests qui permettent d'affirmer le diagnostic de ce déficit sont : le test de Stypven et le test de génération de la thromboplastine ainsi que le test d'Owren-Koller qui a une valeur d'orientation. Dans tous les cas, on trouve un temps de Quick augmenté. Il l'est plus ou moins suivant le pourcentage de facteur Stuart dans le sang du malade.

Les temps de saignement et de coagulation sont plus ou moins perturbés. Ils sont souvent normaux (tableau XIV).

Du point de vue clinique, nous voyons qu'il s'agit toujours d'hémorragies spontanées, la diathèse hémorragique est souvent assez grave entraînant une anémie et empêchant une vie normale. L'âge de début des troubles se situe le plus souvent dans la première année de l'enfance et les malades sont, dans la plupart des cas, étudiés et vus dans l'adolescence ou entre 20 et 30 ans. Le sexe semble être indifférent.

On rencontre dans cette affection tous les types d'hémorragies. Il n'y a pas prédominance d'hémarthrose quoiqu'elle existe dans 45 p. 100 de cas environ. Dans 50 p. 100 des cas, on note des épistaxis, dans 40 à 45 p. 100 des cas environ, des hémorragies digestives, gingivorragies et hématomes auxquels sont associés des hémorragies d'autres types : hématurie, hémorragie génitale, post-opératoire, intra-crâniennes etc...

Dans plusieurs cas, les antécédents révèlent l'apparition de troubles chez les parents plus ou moins éloignés du malade. Il s'agit parfois des parents directs, mais on ne retrouve pas toujours d'antécédent pathologique, parfois ce sont des cousins ou oncle et tante qui sont atteints.

Les études génétiques qui ont été faites de façon systématique sur la famille Stuart par HOUGIE, GRAHAM et BARROW et celles faites par Roos et ses Collaborateurs semblent prouver qu'il s'agit d'une maladie congénitale héréditaire. La transmission est autosomique.

Les sujets atteints sont homozygotes ou hétérozygotes suivant qu'ils ont un ou deux gènes qui portent la tare. Seuls les homozygotes présentent des manifestations cliniques et nous voyons, dans les cas où la mesure a été faite, que le taux de facteur Stuart est de 0 à 6 p. 100, donc extrêmement bas.

## CHAPITRE V

# LA MALADIE PAR DÉFICIT EN FACTEUR STUART

### A. — SYNTHÈSE DE L'ENSEMBLE DES OBSERVATIONS

La synthèse des observations publiées dans la littérature ces dernières années nous permet de préciser les caractéristiques de la maladie par déficit en facteur Stuart.

#### 1<sup>o</sup> ÉTUDE CLINIQUE :

Cette affection frappe indifféremment le sexe masculin et le sexe féminin. Nous constatons une proportion sensiblement égale d'hommes et de femmes atteints.

Les premiers signes cliniques apparaissent le plus fréquemment dans la première année de la vie. Dans les cas graves, les syndromes hémorragiques se manifestent dès les premiers jours qui suivent la naissance.

Nous remarquons que toutes les formes sévères débutent précocément, parfois par des hémorragies ombilicales, alors que les formes bénignes ne se révèlent que dans l'adolescence entre 15 et 20 ans, dans quelques cas à la faveur d'une intervention chirurgicale.

Dans les formes moyennes, l'apparition des troubles peut se faire dès la première année ou dans les années suivantes et divers types d'hémorragies peuvent se rencontrer.

Nous étudierons successivement ces différentes formes :

#### FORME GRAVE PRÉCOCE

CROCKETT et ses Collaborateurs, CAEN et ses Collaborateurs, NEWCOMB, BACHMANN et FLUCKIGER [16, 14, 54, 5].

Le syndrome hémorragique se manifeste dès la naissance, parfois quelques jours ou quelques semaines après, le plus souvent dans la première année de la vie. Il s'agit d'épistaxis, d'hématomes, d'hémorragies cutanées et sous-cutanées dans la plupart des cas.

Souvent l'enfant présente des hémorragies digestives : *melæna*, hématomèse. On note également deux cas d'hémorragie cérébrale, des hémorragies ombilicales et rectales, des hémarthroses, mais ce type d'hémorragie n'est pas dominant comme on le voit dans l'hémophilie.

Dans presque tous les cas, une ou plusieurs transfusions de sang frais ou de plasma mettent fin à l'épisode hémorragique. Mais par la suite, et durant toute sa vie, le malade présente avec une fréquence plus ou moins grande, suivant les cas, des troubles de la coagulation.

Dans cette forme, les troubles sont graves et un épisode hémorragique dramatique peut mettre fin à la vie du malade.

De nombreux types d'hémorragies sont décrits : presque toujours épistaxis et hématomes, hémorragies de section et post-opératoire. Plusieurs malades présentent des hémorragies dentaires après avulsion, des hémarthroses, des hémorragies digestives (hématomèse et *mélæna*), des hémoptysies, des hématuries; chez les filles à la puberté : les règles sont abondantes et longues suivies d'une chute de l'état général avec syndrome anémique. Après les accouchements : la délivrance est suivie d'une hémorragie grave nécessitant plusieurs transfusions ainsi que le rapporte le professeur KADÉRAS DE KERLEAU [12].

L'examen clinique est négatif. Nous faisons exception du cas de NEWCOMB [54] où les auteurs notent une hépatosplénomégalie, sans rapport probable avec la diathèse hémorragique.

Dans la plupart des cas, le foie est normal, la rate est normale, il n'y a pas d'adénopathie. Le tableau clinique est réduit à un ou plusieurs symptômes hémorragiques entraînant un état d'anémie plus ou moins important suivant la gravité de l'hémorragie et sa répétition.

#### LA FORME MOYENNE

Elle a été décrite par ROOS et ses Collaborateurs, par HOGGIE, GRAHAM, BARROW, par DE VRIES [63, 39, 21].

Dans cette forme, le malade est souvent vu par le médecin dans l'adolescence mais l'étude des antécédents révèle des troubles de la coagulation ayant commencé beaucoup plus tôt, parfois dans la première année de la vie, et s'étant manifesté par des hématomes, des épistaxis, des hémorragies de section, des hémorragies post-opératoires : amygdalectomie ou avulsion dentaire.

Le malade est vu au cours d'une hémorragie plus importante ou lors d'une intervention chirurgicale ayant nécessité de nombreuses transfusions.

Ici aussi, de nombreux types d'hémorragie se voient avec prédominance d'hémorragie dentaire et digestive, d'hémarthroses et d'épistaxis. On trouve également des hématuries et des hémorragies génitales (suivant un avortement ou un accouchement).

## LA FORME BÉNIGNE LATENTE

Elle ne se manifeste pas cliniquement. Il s'agit de la découverte d'un hétérozygote dans les collatéraux d'un malade homozygote. Ici seuls les tests hématologiques sont perturbés et permettent de poser le diagnostic de déficit en facteur Stuart.

### 2<sup>e</sup> BIOLOGIQUEMENT :

Ce sont donc les données des examens de laboratoire qui permettent de porter le diagnostic de cette affection.

Le temps de saignement est le plus souvent normal, il peut être allongé — 6 à 9 minutes — dans quelques cas.

Le temps de coagulation est normal ou légèrement augmenté.

Le temps de Quick est toujours allongé jusqu'à 150 à 200 secondes. Dans les déficits cliniquement latents, il est peu prolongé; dans les déficits importants, entraînant un syndrome hémorragique grave, le temps de Quick est très augmenté.

Le test de génération de la thromboplastine sérique est toujours pathologique, (temps relevé à la sixième minute dans les cas décrits par Roos et ses Collaborateurs : 21 à 29 secondes) [63].

Le temps de Stypven est toujours anormalement prolongé.

La consommation de la prothrombine est diminuée : 32 à 64 p. 100 d'après Roos et ses Collaborateurs [63].

Le taux de facteur X est toujours très diminué. Dans les cas graves, il est de 0 p. 100. Il varie en général de 0 à 6 p. 100.

Tous les autres tests explorant l'hémostase et la coagulation sont normaux.

La formule sanguine est normale, le nombre des plaquettes également.

L'électrophorèse du sérum, les tests hépatiques ne sont pas perturbés

### 3<sup>e</sup> ÉVOLUTION :

L'évolution de cette affection est variable suivant l'intensité du déficit. Pour les formes graves et dans l'immédiat, si aucune thérapeutique n'est opposée à un saignement prolongé, elle peut se faire vers une anémie aiguë.

Les transfusions permettent d'arrêter un épisode hémorragique en apportant le facteur déficitaire mais ce facteur ayant un temps de vie relativement court ( $\frac{1}{2}$  durée de vie = 2 jours, 8) des transfusions de sang frais ou de plasma régulières sont nécessaires pour éviter un nouvel épisode.

Dans les cas gravissimes où le sang est dépourvu totalement de ce facteur, dès l'arrêt de la thérapeutique, les hémorragies reprennent mettant en danger la vie du malade.

Dans les formes moins graves, une fois l'épisode hémorragique passé et traité, le malade peut reprendre une vie normale mais présentera cependant toujours des troubles de la coagulation et chaque intervention chirurgicale ou chaque accouchement devra être préparé par des injections de plasma ou de fractions riches en facteur X.

Après les transfusions, il n'a pas été trouvé d'anticoagulants circulants dans le sang de ces malades [24].

#### 4<sup>o</sup> DU POINT DE VUE GÉNÉTIQUE :

L'ensemble des observations que nous avons pu recueillir dans la littérature permet une approche génétique de cette maladie.

Cliniquement, nous constatons que cette affection frappe indifféremment les deux sexes (treize hommes, quinze femmes). Cette égale fréquence nous autorise à penser que ce déficit n'est pas lié à une mutation portant sur un gène situé sur les hétérochromosomes et en ce sens diffère de l'hémophilie.

La mutation ou la délétion (DE GROUCHY [32, 33, 34]) se produit sur un groupe de linkage, sur chromosome ou sur une paire chromosomique appartenant au système autosomique.

La plupart des auteurs : HOUGIE, GRAHAM, BARROW [31] ROOS, VAN ARKEL [63] pensent que le syndrome hémorragique ne se manifeste qu'à l'état homozygote — dans ces cas, le taux du facteur Stuart est compris entre 0 et 6 p. 100 selon les cas — alors que chez les hétérozygotes, qui du point de vue clinique sont strictement normaux, le taux de facteur Stuart est abaissé d'une façon moins importante : 21 à 52 p. 100. Il semble que le gène non atteint assure à lui seul la synthèse du facteur X en quantité suffisante pour que sur le plan clinique il n'y ait pas d'hémorragie.

Les blocages enzymatiques connus en génétique animale aussi bien qu'en pathologie humaine sont caractérisés par le fait qu'une mutation entraîne à l'état hétérozygote une baisse du taux de l'enzyme synthétisé par l'allèle normal du gène mutant et à l'état homozygote une absence totale ou presque totale de la synthèse de cet enzyme.

L'étude biologique de ces déficits est très intéressante parce qu'on s'aperçoit que les déficits congénitaux ne sont pas toujours limités à un seul facteur mais bien souvent associés : Facteur X et facteur VII (Cas de NEWCOMB de TELFER [70]. Facteur X et facteur IX : Cas de ROSS [63] peut-être [54] de BEAUMONT et BERNARD [6].

Dans le premier cas, il s'agit vraisemblablement d'une mutation ponctuelle : (GRAHAM [30], n'intéressant qu'une toute petite partie

de la molécule constituant le gène, alors que dans le deuxième il s'agit d'une atteinte plus importante d'une véritable amputation du chromosome.

Ceci peut signifier que les gènes responsables de la synthèse de ces facteurs sont alignés sur le même chromosome comme le sont les locus C.D.E. supportant les gènes du système rhésus.

Si on interprète ces données en fonction de la conception moderne du gène, c'est-à-dire du cistron, on est en droit d'imaginer que dans la molécule d'A.D.N. codant l'information les cistrons, unité de fonction, unité de mutation, segments de la chaîne d'A.D.N. longs de plusieurs centaines de paires de nucléotides, constituent le chromosome.

Une mutation de petite dimension peut n'intéresser qu'une partie du cistron, un très petit nombre de ses paires de nucléotides, mais les déficits associés sont la traduction de l'atteinte de plusieurs cistrons, de la destruction d'une grande partie de la molécule A.D.N. d'un même chromosome, empêchant alors la synthèse de plusieurs enzymes.

La rareté des cas publiés nous invite à penser que ce type de mutation est très exceptionnel chez l'homme et qu'il se produit dans une zone de cistron (DE GROUCHY) [32-33-34] qui n'est pas une région de mutation très fréquente. Ce n'est pas un « hot-spot », terme repris par DE GROUCHY pour désigner le point du cistron où se font préférentiellement les erreurs d'appariement des bases des nucléotides.

## 5<sup>e</sup> TRAITEMENT.

Le facteur Stuart, facteur indispensable à une coagulation sanguine normale, reste présent dans le sang total conservé à 4° quelques semaines (80 p. 100 au bout de 8 semaines). Il reste stable plusieurs mois; il persiste dans le sérum après la coagulation; il est présent dans le plasma congelé et desséché.

Le traitement d'un déficit en facteur Stuart au moment d'un épisode hémorragique consiste en un apport rapide de ce facteur. Mais la durée de vie de ce facteur « in vivo » est assez courte.

En considérant les effets des transfusions chez les malades atteints d'un déficit en facteur Stuart, on s'est rendu compte que ce facteur était détruit in vivo en quelques jours (BACHMANN et ses Collaborateurs).

Après s'être élevé au voisinage de 10 p. 100 après la transfusion, le taux de facteur Stuart revient en 4 à 5 jours à ce qu'il était avant la transfusion. Le demi-temps de vie de ce facteur a été trouvé être de 2,85 jours par GRAHAM [30], de 40 à 50 heures par DUCKERT [25].

L'étude de la durée de vie du facteur Stuart a été également faite par GRAHAM [30] à l'occasion d'une intervention chirurgicale que devait subir son malade. Le principe était le suivant : injecter un volume connu avec un taux de facteur Stuart déterminé avant, calculer le volume de distribution et calculer l'augmentation désirable de facteur Stuart. On compare la quantité désirée avec le taux de facteur chez le malade après la transfusion.

La correspondance entre le taux désiré et le taux obtenu de facteur dans le sang a prouvé l'exactitude des mesures et expériences *in vitro*.

L'expérience fut concluante puisque pour une concentration de 24 p. 100 de facteur Stuart désirée, une concentration de 23 p. 100 fut obtenue et l'hémostase du malade durant l'intervention fut parfaite. Pour obtenir ce résultat la quantité de plasma nécessaire a été de 1,055 litre.

Dans les jours qui ont suivi l'intervention, les auteurs ont pu apprécier que la concentration en facteur Stuart s'est abaissée jusqu'à 15 p. 100, s'est équilibrée à 18 p. 100, puis s'est abaissée à nouveau à 6 p. 100 au cinquième jour après l'intervention.

Ces résultats ont été portés sur une courbe semi-logarithmique. Cette courbe s'aplatit rapidement. Les deux points extérieurs de la courbe sont : celui du premier jour aux environs de 18 p. 100 et du cinquième jour à 6 p. 100. Les concentrations de 15 et 7,5 p. 100 se trouvent entre ces limites.

On considère que le demi-cycle ou survie du facteur Stuart est le temps nécessaire qu'il lui faut pour décroître de 15 p. 100 à 7,5 p. 100.

Le demi-temps de vie est de 2,85 jours.

Dans les divers cas que nous avons vus dans la littérature, les syndromes hémorragiques ont été traités le plus souvent par une ou plusieurs transfusions sanguines ou par des perfusions de plasma (BEAUMONT et BERNARD utilisent du sérum).

Une fraction plasmatique humaine, riche en prothrombine, proconvertine, facteur Stuart et facteur antihémophilique B (P P S B) a été étudiée *in vitro* dans le déficit congénital en facteur Stuart (CAEN - LARIEU - J. BERNARD [15]. La préparation de la fraction P.P.S.B. a été décrite par BLATRIX et SOULIER [9]. Le sang est prélevé sur une colonne de résine échangeuse d'ions. Il est centrifugé (25 minutes à 1 600 tours par minute à  $+4^{\circ}$ ).

L'adsorption du plasma est faite par le phosphate tricalcique léger de BAKER à la concentration de 4 p. 1 000. Le plasma adsorbé sert à préparer la fraction riche en facteur VII.

L'élution de la prothrombine, de la proconvertine, du facteur Stuart, du facteur anti-hémophilique B est faite par le citrate trisodique 0,18 M à pH = 8.

On centrifuge 30 minutes à 4 000 tours par minute. L'éluat est dilué avec un volume d'eau équivalent. Une première précipitation alcoolique est faite à Ph 6,8, à la concentration finale de 18 p. 100 qui élimine les lipoprotéines. Elle est suivie d'un bain d'alcool à  $0^{\circ}$  et d'une centrifugation 60 minutes à 4 000 tours par minute.

Une deuxième précipitation alcoolique est pratiquée à pH 5,1 à la concentration finale de 25 p. 100.

Le précipité de P.P.S.B. est dissout dans un volume de solution stabilisante, contenant de l'antithrombine et de l'héparine, égales au 1/80<sup>e</sup> du volume du plasma d'origine à 8 pH 6,5—7.

On pratique ensuite une filtration sur bougie de Chamberland 5 L 5, une congélation à — 50° dans un bain d'alcool refroidi, et une dessiccation immédiatement après.

CAEN, LARRIEU et BERNARD, étudient tout d'abord l'effet du P.P.S.B. dilué à 1/120<sup>e</sup> et égal à la moyenne des plasmas normaux dilués au 1/10<sup>e</sup> sur le temps de Quick d'un déficit en facteur Stuart. La dilution au 1/5<sup>e</sup> du P.P.S.B. réduit davantage le temps de Quick d'un déficit en facteur Stuart que le P.P.S.B. non dilué. « In vivo » l'effet de la perfusion de 40 ml de P.P.S.B. permet d'obtenir un résultat supérieur à celui de 250 ml de sang frais et correspond à 480 ml environ de plasma.

L'étude de l'effet de l'injection de P.P.S.B. sur la génération de la thromboplastine montre que la correction totale du déficit dure pendant plus de 4 heures mais moins de 24 heures. Elle est partielle pendant plus de 72 heures.

L'étude des temps de Quick et taux de facteur Stuart après l'injection de 45 ml de P.P.S.B. montre que le maximum d'activité est retrouvé entre 1 et 4 heures après et que la demi-durée de vie est de 40 heures.

Mais la présence de prothrombine dans la fraction P.P.S.B. entraîne de nombreux inconvénients pour les traitements des déficits isolés et en particulier pour le traitement du déficit en facteur Stuart. En effet, « in vitro et in vivo » la présence d'un excès de prothrombine interfère avec les tests de coagulation, d'autre part une fraction riche en prothrombine, contenant des activateurs est très instable même à — 20° C. On doit donc la stabiliser en ajoutant de l'héparine et du sérum normal qui apporte le cofacteur de l'héparine.

Pour parer à ces inconvénients, SOULIER et ses Collaborateurs [67] ont mis au point à partir du sérum humain, une fraction contenant de la convertine (VII) du facteur Stuart (X) et du facteur antihérophilique B (IX) mais dépourvue de prothrombine, d'héparine et de sérum : c'est la fraction C.S.B.

Cette fraction est préparée de la façon suivante.

Le sang est prélevé dans des flacons non siliconé, ne contenant pas d'anticoagulant. Il est agité et, une fois coagulé, il est laissé à la température ordinaire pendant 24 ou 48 heures.

Ces flacons sont centrifugés pendant 25 minutes à 2 600 tours par minute à + 4° C.

Le sérum est isolé et à nouveau centrifugé.

Pour débarrasser complètement le sérum de toute prothrombine résiduelle, les auteurs lui ont ajouté 1/10<sup>e</sup> du volume de plasma prélevé sur résine échangeuse de cations (DUWEX 50) adsorbé par le phosphate tricalcique à la concentration de 2 p. 100.

Le mélange plasma — sérum est incubé à 30° pendant 1 heure. Il se forme un caillot qui consomme la prothrombine du sérum et le fibrinogène du plasma résine adsorbé. Ce sérum contient moins de 1 p. 100 de prothrombine vraie.

Le sérum est décalcifié par deux passages successifs sur une colonne échangeuse de cations (DIXON 50). Puis il est adsorbé par le phosphate tricalcique léger (BAKER) utilisé à la concentration de 0.5 p. 100. Le mélange est agité pendant 10 minutes, puis centrifugé pendant 25 minutes.

Deux éluions du culot de phosphate tricalcique sont faites : la première avec du citrate trisodique 0.18 M. représentant la 1/15<sup>e</sup> du volume initial. La seconde avec le 1/30<sup>e</sup> du volume initiale.

Les deux éluats sont additionnés d'un volume égal d'eau distillée.

Le pH est ajusté à 6.8.

Une première précipitation alcoolique est faite à 0° C avec une concentration finale de 18 p. 100 d'éthanol.

Le pH surnageant est ajusté à 5.15 et une deuxième précipitation alcoolique à la concentration finale d'éthanol de 25 p. 100 est faite à la température de 65° C.

Le précipité est dissout dans une solution dont le volume est égal au 1/80<sup>e</sup> du sérum de départ. Son pH est ajusté à 6.8.

La solution de C.S.B. est filtrée sur bougie de Chamberland 5 L 5 ou sur filtre millipore (cellulose) HA.

Il est réparti en flacons de 10 ml, congelé à — 50° et desséché.

L'activité du C.S.B. est comprise selon les lots entre 5 et 35 fois l'activité d'un même volume de plasma frais. La concentration en facteur Stuart est inférieure à celle de la proconvértine mais supérieure à celle du facteur IX.

Dans le test de Biggs et Douglas — test de génération de la thromboplastine — l'activité sérique globale du C.S.B. est en moyenne équivalente à 23.2 fois l'activité moyenne d'un sérum utilisé dans le test.

Si on exprime l'activité de ce produit par milligramme de protéines, on observe que la concentration obtenue par milligramme de protéines est en moyenne de 464 fois celle du sérum normal.

Un flacon de 10 ml contient en moyenne 30 à 45 mg de protéines. La poudre très soluble peut être dissoute dans un volume 2 à 3 fois moindre ce qui permet d'obtenir des concentrations en produit actif de l'ordre de 1 000 fois par milligramme de protéines.

L'injection de 10 ml suffit généralement pour le traitement des nourrissons et jeunes enfants. Pour des adultes, 30 ml à 40 ml peuvent être nécessaires.

Cette fraction thérapeutique, avant d'être injectée à l'homme a été expérimentée chez le lapin traité par la dicoumarine. La tolérance a été parfaite, les résultats excellents [67].

Il existe donc un seul moyen de pallier efficacement à une hémorragie par déficit en facteur Stuart : l'apport du facteur, qui peut être fait :

- soit par des transfusions de sang;
- soit par des perfusions de plasma;
- soit par des injections de fraction riche en facteurs sériques et particulier en facteur X.

Le traitement prophylactique présente un très grand intérêt lorsque le sujet doit subir une intervention chirurgicale, si minime soit-elle, une extraction dentaire ou si l'on prévoit un accouchement. Il consiste en l'injection de sang, de plasma ou de fractions quelques heures avant l'intervention.

## B. — APPORT DE NOS OBSERVATIONS

### 1<sup>o</sup> DU POINT DE VUE CLINIQUE : OBSERVATIONS PERSONNELLES.

— Madame C., née S., Louise.

Le 24-12-1960 entre dans le service de clinique obstétricale de Montpellier du professeur CADÉRAS DE KEREAU. L'accouchement à terme a lieu normalement à 14 heures 30. Il est suivi d'une révision utérine.

À 21 heures la patiente présente une hémorragie génitale importante. Elle est marquée de sang rouge et de caillots. L'examen gynécologique révèle un utérus non vidé mais sans douleur. Ses expressions font jaillir un flot de caillots et de sang en grande abondance (la quantité de sang perdu est évaluée à 1 litre).

La malade est traitée par de la méthylérgocalcine, de la prothrombine, du macrodex et des transfusions sanguines. L'hémorragie est contrôlée pendant une heure mais reprend ensuite.

On pratique un massage de la cavité utérine avec du plasma, du calcium et de la strontine (technique du professeur LIZET et du professeur SERRAT (65)) qui assure une bonne hémostasie locale. Le débridement est effectué le lendemain sans incident.

Les examens montrent un état anémique avec 2 400 000 hématies, un temps de Quick très allongé à 60 secondes, un taux d'activité prothrombinique totale à 7 p. 100.

Le 1-1-61 vers 14 heures du matin, il y a reprise de l'hémorragie. Il s'agit d'un sang rouge et de caillots. On note un état de choc : la tension chute à 5 de maxima.

Le traitement est institué : Mésométergazole d'adrénocrème, vitamine K, plasma, deux litres de sang concentré en globules, 7 g de fibrinogène, et de la méthylérgocalcine.

La tension remonte, l'état de la malade se stabilise.

Un bilan d'hémostasie et de la coagulation se permettront d'établir le diagnostic.

Le temps de Quick est allongé (61 sec).

Le taux d'activité prothrombinique totale bas (7 p. 100).

Le T.G.T. sérique est pathologique (31 sec. à la 6<sup>e</sup> minute).

Le test de GROSS montre un déficit du complexe proacérine — facteur Stuart.

Le Styppen est pathologique (tableau XV).

On conclut donc à un déficit en facteur Stuart.

LOUISETTE C., née S., 33 ans.

| Date              |                                 | 25-1-1961               | 24-2-1961               | 16-10-1962              |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|-------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----|----|----|----|---|----|----|----|---|
| BILAN D'HÉMOSTASE | Tps saignement                  | 4 mn 30 sec             | 3 mn                    | 12 mn                   |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   | Tps coagulation                 | 12 mn                   | 10 mn                   |                         |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   | Retrac. caillot                 | Totale                  | Totale                  | Totale                  |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   | Plaquettes                      | 275 000/mm <sup>3</sup> | 245 000/mm <sup>3</sup> | 170 000/mm <sup>3</sup> |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   | Tps Howell                      | 2 mn                    | 3 mn 15 sec             | 2 mn 15 sec             |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   | Tc + Héparine                   | 0,5 u (4 mn) 7 mn       |                         |                         |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   | Fibrinogène                     | 1 u (8 mn) 14 mn        |                         |                         |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   | Consom. proth.                  | 2 g p. litre            | 2,9 g                   | 2 g                     |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   | Fibrinolyse (24 <sup>e</sup> h) | Normale                 | Normale                 | Normale                 |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   |                                 | Nulle                   | Nulle                   | Nulle                   |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
| P.P. TEST         | Tps Quick                       | 61 sec                  | 49 sec                  | 49 sec                  |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   | Tx Proth.                       | 7 p. 100                | 9 p. 100                | 9 p. 100                |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   | Tps Proth Proconv.              |                         |                         | 73 sec 10 p. 100        |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   | Tps Proth.                      |                         |                         | 20 sec 38 p. 100        |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   | Tps Proconv.                    |                         |                         | 52 sec 16 p. 100        |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   | Tps Proaccél.                   |                         |                         | 17 sec 100 p. 100       |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   | Stypven                         |                         |                         | 21 s (tém. = 13 s)      |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   | Stypven-céphaline               |                         |                         | 29 s (tém. = 15 s)      |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   | Taux Facteur Stuart             |                         |                         | 20 %                    |    |    |    |    |   |    |    |    |   |
|                   | T.G.T.                          |                         | 2                       | 4                       | 6  | 8  | 2  | 4  | 6 | 8  | 2  | 4  | 6 |
| PT-ST             |                                 | 54                      | 20                      | 11                      |    | 17 | 13 | 13 |   | 16 | 13 | 11 |   |
| PE-SE             |                                 | 86                      | 63.                     | 24                      | 19 | 41 | 24 | 21 |   | 70 | 49 | 34 |   |
| PE-ST             |                                 | 30                      | 16                      | 12                      |    | 20 | 15 | 16 |   | 19 | 14 | 12 |   |
| PT-SE             |                                 | 69                      | 44                      | 31                      | 22 | 45 | 22 | 18 |   | 73 | 51 | 31 |   |

TABLEAU XV

Le 5-1-1961 le processus hémorragique reprend discrètement avec une élimination de gros caillots et de sang en petite quantité. La tension se maintient à 12 ½ — 8, l'état général est bon.

On fait une perfusion de plasma.

Le 8-1-1961. La malade perd du sang fluide et quelques caillots. La malade est transfusée.

Elle sort de la clinique obstétricale le 31 janvier et est suivie par le professeur IZARN à l'Institut d'hématologie, service du professeur CAZAL.

Une nouvelle grossesse en juin 1961 se déroule normalement. La malade ne présente pas d'incident hémorragique pendant la gestation. Elle est préparée à l'accouchement par perfusion de plasma dès le début de la dilatation. L'accouchement s'effectue normalement.

Il n'y a pas d'hémorragie dans les suites de couches.

Le bilan de l'hémostase et de la coagulation montre toujours un temps de Quick allongé à 49 secondes et un taux d'activité prothrombinique totale à 9 p. 100.

(Cette observation a fait l'objet d'une publication [12]) le dosage en facteur Stuart a été effectué beaucoup plus tard en novembre 1963, il était à 20 p. 100.

— *Madame N... née S... Antoinette :*

La malade entre dans le service de chirurgie de l'hôpital de Sète dans la nuit du 23 au 24 septembre 1962 pour un mélæna, elle est très pâle.

Depuis deux à trois mois la malade présente une asthénie persistante, elle est anorexique et se plaint de céphalées et de douleurs abdominales du petit bassin irradiant dans les fosses iliaques droite et gauche à type de douleur menstruelles.

L'examen du tube digestif et de l'abdomen montre une langue saburrale, un abdomen souple, les fosses iliaques droite et gauche un peu douloureuses. Il n'y a pas de défense ni de contracture. Le toucher rectal ne révèle rien d'anormal.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire montre une tachycardie à 120 pulsations par minute, une tension à 12 — 7.

L'examen de l'appareil respiratoire ne montre rien de pathologique.

L'examen de l'appareil uro-génital révèle des urines claires, une diurèse normale, les règles sont normales, d'abondance moyenne et régulières. Il n'y a pas d'antécédents obstétricaux. Le toucher vaginal montre un col normal, un utérus normal, non douloureux. Pas de sang, les règles sont prévues pour le 25-9-1962.

L'examen du système nerveux est normal.

Du point de vue ostéo-articulaire, la malade signale qu'elle a souffert de crises douloureuses articulaires fugaces sans tuméfaction ni déformation de l'article au niveau des coudes et des poignets, sans hémarthroses.

On retrouve dans les antécédents personnels une extraction dentaire suivie d'une perte de sang si abondante qu'elle a nécessité une transfusion. Il n'y a pas d'antécédents chirurgicaux. La malade ne présente pas d'hémorragie spontanée, pas d'épistaxis, ni d'hématome, ni d'hémorragie de section.

Des examens de laboratoire et examens radiologiques sont pratiqués :

— Le transit digestif ne montre pas d'image organique franche; cependant, « un aspect crênelé du bulbe avec convergence des plis assez marqués sur certains clichés qui rappellent l'aspect stellaire » (docteur FABRE, Sète, le 4-10-62).

— Le fond d'œil est normal.

— L'électrophorèse donne des résultats normaux.

. 54 p. 100 d'albumine

. 2 p. 100 d' $\alpha_1$

. 5 p. 100 d' $\alpha_2$

. 22 p. 100 de  $\beta$

. 17 p. 100 de  $\gamma$

(*Institut d'hématologie Emile JEANBRAU le 22-10-62*)

— Les tests hépatiques sont normaux :

. Mac Lagan : 2,6 unités

. Gros : 3,4 cm<sup>3</sup>

— Le cholestérol est à 1,87 g

— Les transaminases sont normales

— La malade est du groupe A<sub>1</sub> B Rh négatif

— L'hématocrite est à 24 p. 100 cm<sup>3</sup> de sang

- Le bilan hématologique montre :
- Un temps de Quick augmenté, 39 secondes.
- Un taux d'activité prothrombinique total à 12,5 p. 100.
- Un temps de Stypven-céphaline pathologique.
- ainsi que le T.G.T. sérique = 31 secondes à la 6<sup>e</sup> minute. (Tableau XVI).

NOM : N... NÉE S...

| Dates                      |                     | 27-IX-1962      |                         | 9-X-1962                 |           |
|----------------------------|---------------------|-----------------|-------------------------|--------------------------|-----------|
| P.P.TEST BILAN D'HÉMOSTASE | {                   | Tps Saignement  | 4 mn                    |                          |           |
|                            |                     | Tps coagulation | 10 mn                   |                          |           |
|                            |                     | Rétrac. caillot | Totale                  | Totale                   |           |
|                            |                     | Plaquettes      | 230 000 mm <sup>3</sup> | 2 mn                     |           |
|                            |                     | Tps Howell      | 1 mn 30 sec             |                          |           |
|                            | {                   | Fibrinogène     | 2,9 g p. litre          |                          |           |
|                            |                     | Consom. Proth.  | Normale                 | Normale                  |           |
|                            |                     | Fibrinolyse     | Nulle                   | Nulle                    |           |
|                            |                     | Tps Quick       | 15 sec                  | 39 sec                   |           |
|                            |                     | Tx Proth.       | 80 p. 100               | 12,5 p. 100              |           |
| {                          | Tps Proth. Proconv. | Temps           | Taux                    | 46 sec                   | 23 p. 100 |
|                            | Tps Proth.          | 19 sec          | 100 p. 100              | 20 sec                   | 38 p. 100 |
|                            | Tps Proconv.        | 14 sec          | 100 p. 100              | 39 sec                   | 27 p. 100 |
|                            | Tps Praaccél.       | 18 sec          | 100 p. 100              | 19 sec                   | 86 p. 100 |
|                            | Stypven             | 19 sec          | 86 p. 100               | 20 sec (témoin = 13 sec) |           |
| Stypven-céphaline          |                     |                 |                         | 27 sec (témoin = 15 sec) |           |

|         |   |               |     |     |     |   |     |     |     |   |
|---------|---|---------------|-----|-----|-----|---|-----|-----|-----|---|
| T.G.T.  | { | P.T.-ST ..... | 2   | 4   | 6   | 8 | 2   | 4   | 6   | 8 |
|         |   | PE-SE .....   | sec | sec | sec |   | sec | sec | sec |   |
|         |   | PE-ST .....   | 37  | 14  | 12  |   | 16  | 13  | 11  |   |
|         |   | PT-SE .....   | 50  | 41  | 18  |   | 70  | 49  | 34  |   |
|         |   |               | 30  | 14  | 12  |   | 19  | 14  | a2  |   |
|         |   |               | 56  | 51  | 26  |   | 73  | 51  | 31  |   |
| Taux FX |   | 25 p. 100     |     |     |     |   |     |     |     |   |

TABLEAU XVI

Le prélèvement sanguin du 27-IX-1962 ayant été fait 10 heures après une transfusion, les tests sont peu perturbés.

*L'évolution de la maladie :*

La malade a été transfusée le 25- 9-1962  
le 9-10-1962  
le 10-10-1962  
le 18-10-1962.

Ces transfusions ont été suivies d'une grande amélioration de l'état de la malade. Qui n'a plus présenté de mélæna, ni de troubles digestifs. Ses malaises et son asthénie ont disparus.

La malade sort du service le 20-10-1962 en bon état.

Un an plus tard le 11-11-1963, la malade est à nouveau admise d'urgence dans le service de chirurgie de l'hôpital de Sète pour un important mélæna apparu depuis 48 heures.

L'examen à l'entrée montrait un état d'anémie aiguë de type hémorragique : pâleur des téguments et conjonctive, tachycardie à 120 pulsations par minutes, pouls petit et filant, tension artérielle à 8/6, respiration rapide et superficielle, tendance lipothymique.

Le syndrome hémorragique se traduisait par des mélænas apparus la veille dans la matinée. La malade avait eu trois selles goudronnées, assez abondantes, pâteuses dans la journée du 10-11-1963, une selle le matin du 11-11-1963, noire-goudron, semi-liquide, après laquelle l'état général avait brusquement baissé. De plus, la malade a présenté à son arrivée dans le service, une petite hématémèse de sang rouge de 50 ml environ.

Après prélèvement sanguin pour un bilan complet, la malade a été rapidement transfusée. Elle a reçu trois flacons de sang frais de 500 ml.

. son hématoците était à l'entrée à 24 p. 100

. le taux d'activité prothrombinique totale à 7 p. 100

Après la transfusion :

. l'hématoците était à 30 p. 100

. le taux d'activité prothrombinique totale à 18 p. 100

. l'état général est rapidement remonté : pulsations à 90/mn, pouls bien frappé, recoloration des téguments, tension à 12 — 7  $\frac{1}{2}$ .

Les mélænas ont persisté durant les deux jours qui ont suivis la transfusion, mais le troisième jour, les selles étaient normales.

Les taux d'activité prothrombinique totale contrôlés régulièrement les jours qui ont suivi la transfusion, montrent que le taux, après s'être maintenu deux jours à 18 p. 100 est redescendu à 7  $\frac{1}{2}$  p. 100 le sixième jour après la transfusion.

Nous avons profité du séjour de la malade à l'hôpital pour effectuer quelques soins dentaires. Les avulsions dentaires faites le 20-11-1963 ont été précédé d'une transfusion le 19-11-1963. L'intervention s'est déroulée normalement, nous avons complété l'action de la transfusion par une hémostase locale (plasma, thrombase, calcium) selon la technique décrite par SERRE et IZARN [65]. Le résultat a été très satisfaisant.

. L'exploration radiologique du tube digestif de la malade a été fait par transit baryté, suivi à l'amplificateur de brillance. Il n'a pas montré de lésions gastriques mais des images de duodénite mineure qui pouvait être à l'origine d'hémorragie digestive chez une malade prédisposée aux accidents hémorragiques tel que l'est un sujet présentant un déficit en facteur Stuart.

La malade est sortie du service le 21-11-63 en bon état général.

. le taux d'activité prothrombinique totale était de 14 p. 100

. le taux de facteur Stuart de 25 p. 100.

## 2° DU POINT DE VUE BIOLOGIQUE :

Les dosages de facteur Stuart ont été faits d'après la technique de DE POTTER et DE VRIES, inspirée de celle de BACHMANN, DUCKERT et KOLLER [17].

C'est une application du temps de Stypven — céphaline à un plasma modifié par l'adjonction d'un milieu — qui apporte un excès de la prothrombine et de la proaccélérine. Dans ces conditions, le temps trouvé ne dépend plus que du facteur Stuart.

Le principe est le suivant : le plasma oxalaté à examiner est mis en présence d'un plasma de bœuf filtré sur deux filtres d'amiante,

l'un à 20 p. 100 et l'autre à 30 p. 100. Le plasma contient de la prothrombine et de la proaccélélerine mais il est entièrement dépourvu de facteur Stuart. Un temps de Stypven — céphaline est alors pratiqué sur ce mélange de plasmas. Comme il est spécifique du facteur Stuart, il peut être exprimé en taux de ce facteur à l'aide d'une courbe de dilution.

*Réactifs :*

- 1<sup>o</sup> Oxalate de soude à 1,34 p. 100 ou Wintrobe;
- 2<sup>o</sup> Solution tampon d'Owren-Koller, à l'acétate de véronal, à pH 7,3 destiné à diluer le plasma oxalaté et à préparer le réactif Stypven-céphaline;
- 3<sup>o</sup> Plasma de bœuf filtré sur Seitz de 14 cm de diamètre. Le plasma filtré doit avoir un temps de Stypven — céphaline supérieure à 80 sec;
- 4<sup>o</sup> Réactif Stypven — céphaline préparé en diluant 1 ml de suspension de céphaline dans 60 ml de solution tampon d'Owren-Koller dans lesquels on dissous ensuite 0,3 mg de poudre de Stypven (suspension à 1/200 000);
- 5<sup>o</sup> Chlorure de Calcium M/40.

*Prélèvements :*

Sur un tube oxalaté, centrifugé à 2 000 tours par minute pendant 5 mn le plasma est aussitôt séparé du culot globulaire et la réaction pratiquée moins de 4 heures après le prélèvement sur malade à jeu.

Le plasma oxalaté est dilué au 1/10<sup>e</sup> dans la solution tampon immédiatement avant la réaction.

*Réaction :*

Dans un tube au bain-marie on met :

- . 0,1 ml de plasma oxalaté dilué au 1/10<sup>e</sup> dans la solution-tampon;
- . 0,1 ml de plasma de bœuf oxalaté filtré;
- . 0,1 ml de Stypven-céphaline;
- . incubation 30 secondes;

puis :

- . 0,1 ml de chlorure de calcium.

La mesure du temps de coagulation est faite.

D'après cette méthode une courbe de dilution a été faite qui a permis de faire les dosages de facteur Stuart : (fig. 7).

Avec un plasma contenant 100 p. 100 de facteur Stuart le temps de Stypven céphaline est de 40 secondes.

Avec une dilution à 75 p. 100 de plasma normal avec un plasma dépourvu de facteur Stuart le temps trouvé est de 55 secondes.

Avec une dilution de 50 p. 100 le temps est de 60 secondes.

Avec une dilution de 25 p. 100 il est de 80 secondes.

Une courbe semi-logarithmique est construite avec ces points.

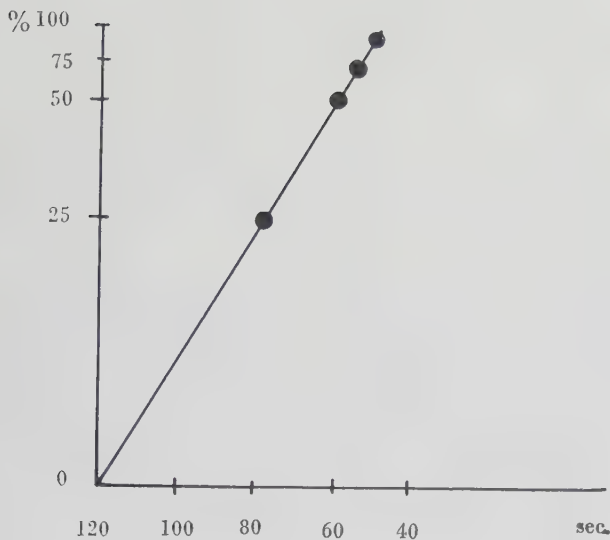


Figure 7

Courbe semi-logarythmique de temps de Stypven  
en fonction des différentes dilutions de facteur Stuart.

On trouve un taux de 20 p. 100 de facteur Stuart chez  
M<sup>me</sup> Louissette C...

Un taux de 25 p. 100 chez M<sup>me</sup> Antoinette N...

### 3<sup>o</sup> HÉRIDITÉ :

Les antécédents familiaux de nos malades se présentent ainsi : (Figure 8).

— Le père : Louis S..., ne semble avoir eu aucun trouble de la coagulation (Tableaux XVII).

— La mère : Gisèle S..., a eu sept accouchements normaux, ne nécessitant pas de transfusions, et ne semble présenter aucun saignement anormal (Tableaux XVII).

Son bilan d'hémostase est normal, le taux de prothrombine diminué, mais le taux de facteur Stuart est normal.

— Les frères et sœurs : (Tableaux XVII).

— Dominique : mariée en Australie, mère de trois enfants, ne donne pas de nouvelles.

— Primo : 20 ans, ne semble pas présenter de trouble.

— Victorine : 16 ans, n'a jamais eu besoin de transfusions, ne semble pas présenter de trouble de la coagulation ni de saignement anormal.

— Noé : 14 ans, est dans le même cas.

— Jean : 12 ans, lors d'une rougeole a présenté des épistaxis importantes.

Si l'on admet l'hypothèse émise par la plupart des auteurs que seuls les sujets homozygotes saignent, nos deux malades doivent être considérés comme tels, et par corollaire, les parents sont des hétérozygotes.

La génétique classique admet que les sujets mutants présentent une diminution du taux de l'enzyme synthétisée et dans les observations que nous avons étudiées, on retrouve dans ces cas des taux de facteur X abaissés, compris entre 21 et 82 p. 100, alors que chez les homozygotes ce taux est compris entre 0 et 6 p. 100.

Contrairement à notre attente, les parents chez qui nous avons effectué un dosage de facteur Stuart se sont avérés normaux, peut-être s'agit-il d'un manque de sensibilité de nos méthodes de mesure.

Les taux d'activité prothrombinique totale chez les parents, les frères, les sœurs, sont peu perturbés : compris entre 45 et 80 p. 100 (Cf. tableau XVIII).

Les résultats permettent d'envisager l'état hétérozygote pour les parents, les frères et sœurs, mais soulignent la sensibilité du temps de Quick parmi nos méthodes d'exploration de ces syndromes hémorragiques.

Il faut rappeler que les malades étudiés par Roos et ses Collaborateurs [63] et considérés comme hétérozygotes, ont un taux de facteur X compris entre 50 et 82 p. 100, le temps de Quick est allongé : 15 à 19 secondes.

Nos cas semblent entrer dans le cadre général exposé par les auteurs. Le syndrome hémorragique ne se manifeste que chez les homozygotes, les hétérozygotes étant cliniquement sains.

| EXAMENS                         | Louis S... (48 ans)         |
|---------------------------------|-----------------------------|
| Temps de saignement             | 3 mn                        |
| Temps de coagulation            | 5 mn                        |
| Retraction du caillot           | Totale                      |
| Plaquettes                      | 310 000 par mm <sup>3</sup> |
| Temps de Howell                 | 3 mn 15 sec                 |
| Temps de coagulation + héparine | 0,5 u (4 mn) 9 mn           |
|                                 | 1 u (8 mn) 18 mn            |
| Fibrinogène                     | 3,1 g par litre             |
| Temps de Quick                  | 15 sec                      |
| Activité prothrombinique totale | 80 p. 100                   |
| Consommation de prothrombine    | Normale                     |
| Fibrinolyse                     | Nulle                       |

| EXAMENS                         | Gisèle S... (50 ans)        |
|---------------------------------|-----------------------------|
| Temps de saignement             | 3 mn 30 sec                 |
| Temps de coagulation            | 5 mn                        |
| Retraction du caillot           | Totale                      |
| Plaquettes                      | 310 000 par mm <sup>3</sup> |
| Temps de Howell                 | 3 mn 15 sec                 |
| Temps de coagulation + héparine | 0,5 u (4 mn) 9 mn           |
|                                 | 1 u (8 mn) 18 mn            |
| Fibrinogène                     | 2,7 g par litre             |
| Consommation prothrombine       | Normale                     |
| Fibrinolyse                     | Nulle                       |
| Temps de Quick                  | 18 sec                      |
| Activité prothrombinique totale | 45 p. 100                   |
| Taux de facteur Stuart          | 100 p. 100                  |

| EXAMENS                         | Primo S... (20 ans)         |
|---------------------------------|-----------------------------|
| Temps de saignement             | 1 mn 30 sec                 |
| Temps de coagulation            | 8 mn                        |
| Retraction du caillot           | Totale                      |
| Plaquettes                      | 385 000 par mm <sup>3</sup> |
| Temps de Howell                 | 2 mn                        |
| Temps de coagulation + Héparine | 0,5 u 10 mn                 |
|                                 | 1 u 20 mn                   |
| Fibrinogène                     | 3,1 g par litre             |
| Consommation de prothrombine    | Normale                     |
| Fibrinolyse                     | Nulle                       |
| Temps de Quick                  | 16 sec                      |
| Activité prothrombinique totale | 65 p. 100                   |
| Taux de facteur Stuart          | 100 p. 100                  |

| EXAMENS                         | Victorine S... (16 ans)     |
|---------------------------------|-----------------------------|
| Temps de saignement             | 3 mn 30 sec                 |
| Temps de coagulation            | 9 mn 30 sec                 |
| Retraction du caillot           | Totale                      |
| Plaquettes                      | 235 000 par mm <sup>3</sup> |
| Temps de Howell                 | 2 mn 15 sec                 |
| Temps de coagulation + Héparine | 0,5 u (4 mn) 6 mn           |
|                                 | 1 u (8 mn) 12 mn            |
| Fibrinogène                     | 2,7 g par litre             |
| Consommation de prothrombine    | Normale                     |
| Fibrinolyse                     | Nulle                       |
| Temps de Quick                  | 15 sec                      |
| Activité prothrombinique totale | 80 p. 100                   |
| Taux de facteur Stuart          | 100 p. 100                  |

| EXAMENS                         | Noé S... (14 ans)                     |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| Temps de saignement             | 3 mn 30 sec                           |
| Temps de coagulation            | 7 mn                                  |
| Retraction du caillot           | Totale                                |
| Plaquettes                      | 360 000 par mm <sup>3</sup>           |
| Temps de Howell                 | 2 mn 30 sec                           |
| Temps de coagulation + héparine | 0,5 u (4 mn) 9 mn<br>1 u (8 mn) 17 mn |
| Fibrinogène                     | 3,6 g                                 |
| Consommation de prothrombine    | Normale                               |
| Fibrinolyse                     | Nulle                                 |
| Temps de Quick                  | 18 sec                                |
| Activité prothrombinique totale | 45 p. 100                             |

| EXAMENS                         | Jean S... (12 ans)                    |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| Temps de saignement             | 2 mn                                  |
| Temps de coagulation            | 9 mn                                  |
| Retraction du caillot           | Totale                                |
| Plaquettes                      | 310 000 par mm <sup>3</sup>           |
| Temps de Howell                 | 3 mn 15 sec                           |
| Temps de coagulation + héparine | 0,5 u (4 mn) 6 mn<br>1 u (8 mn) 13 mn |
| Fibrinogène                     | 3,9 g par litre                       |
| Consommation de prothrombine    | Normale                               |
| Fibrinolyse                     | Nulle                                 |
| Temps de Quick                  | 16 sec                                |
| Activité prothrombinique totale | 65 p. 100                             |
| Taux de facteur Stuart          | 100 p. 100                            |

TABLEAUX XVII



| EXAMENS                                   | Louissette S.                                        | Antoinette S.                      | Giselle S.  | Louis S.  | Primo S.    | Victorine S. | Noë S.      | Jean S.    |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------|-----------|-------------|--------------|-------------|------------|
| Temps de saignement . . .                 | 4 mn 30 sec                                          |                                    | 3 mn 30 sec | 3 mn      | 1 mn 30 sec | 3 mn 30 sec  | 3 mn 30 sec | 2 mn       |
| Temps de coagulation . .                  | 12 mn                                                |                                    | 7 mn        | 5 mn      | 8 mn        | 9 mn 30 sec  | 7 mn        | 9 mn       |
| Temps de Quick . . . . .                  | 61 sec                                               | 39 sec                             | 18 sec      | 15 sec    | 16 sec      | 15 sec       | 18 sec      | 16 sec     |
| Activité prothrombinique totale . . . . . | 7 p. 100                                             | 12,5 p. 100                        | 45 p. 100   | 80 p. 100 | 65 p. 100   | 80 p. 100    | 45 p. 100   | 65 p. 100  |
| T.G.T. Sérique . . . . .                  | Pathologique                                         | Pathologique                       | Normal      |           |             |              |             |            |
| P.P. Test . . . . .                       | Pathologique                                         | Pathologique                       |             |           |             |              |             |            |
| Stypven . . . . .                         | Pathologique                                         | Pathologique                       |             |           |             |              |             |            |
| Taux de facteur Stuart .                  | 20 p. 100                                            | 25 p. 100                          | 100 p. 100  |           | 100 p. 100  | 100 p. 100   |             | 100 p. 100 |
| Manifestations cliniques                  | Hémorragies à l'accouchement après avulsion dentaire | Mélena                             | 0           | 0         | 0           | 0            | 0           | 0          |
|                                           | Hémorragies après avulsion dentaire                  | Hémorragie après avulsion dentaire |             |           |             |              |             |            |

TABLEAU XVIII

#### 4<sup>o</sup> DU POINT DE VUE THÉRAPEUTIQUE :

Nos malades ont été traités, après les épisodes hémorragiques et pour pallier à une trop forte spoliation sanguine, par des transfusions de sang frais.

Chez Madame Antoinette N..., le 11 novembre 1963, après un mélæna important, on a trouvé un taux d'activité prothrombénique totale à 7,5 p. 100.

Après la transfusion d'un flacon de sang frais, le taux d'activité prothrombinique totale était remonté à 18 p. 100. Le lendemain, et après une nouvelle transfusion de deux flacons de sang frais, il était à 38 p. 100.

Trois flacons de sang frais ont été nécessaires pour arrêter le syndrome hémorragique.

- . le 13-11-63 : le taux d'activité prothrombinique totale était à 18 p. 100
- . le 14 et le 15-11-63 : il se maintenait à 18 p. 100
- . le 16-11-63 il retombait à 10 p. 100
- . le 18-11-63 : il était à 7,5 p. 100

Le 21-11-63 était faite une perfusion d'un litre de plasma pour préparer la malade à une avulsion dentaire. Le taux d'activité prothrombinique totale était alors à 14 p. 100 L'intervention se déroula sans incident.

Nous constatons ici aussi, en suivant l'évolution du taux de prothrombine de sang de notre malade, que la demi-durée de vie du facteur Stuart est de 2 à 3 jours.



## RÉSUMÉ ET CONCLUSION

Parmi les affections dues au déficit d'un ou plusieurs facteurs de la coagulation, le déficit en facteur Stuart est un des plus récemment isolé. Nous avons vu combien l'identification et l'isolement de ce facteur a été délicate.

Le déficit en facteur Stuart, souvent confondu jusqu'en 1956 avec l'hypoconvertinémie, n'a pu être isolé que grâce à la mise au point du test de génération de la thromboplastine de BIGGS et DOUGLAS et du test de Stypven-céphaline.

Les travaux de HOUGIE, BARROW et GRAHAM en 1956 et 1957 au sujet de leur malade dénommé : Stuart, sont décisifs et ouvrent la série de publications et d'observations qui vont permettre de définir la symptomatologie, la biologie et la thérapeutique de cette affection.

Un bref rappel de la coagulation sanguine et de son exploration permet de situer la place qu'occupe le facteur Stuart dans les différentes étapes de la coagulation.

— Dans la thromboplastino-formation, le facteur Stuart agit comme une enzyme qui n'est ni activée, ni consommée pendant la coagulation.

Le facteur Stuart participe essentiellement à la formation du premier produit intermédiaire. On distingue trois périodes dans la formation de ce produit :

- . 1 phase d'incubation;
- . 1 phase de formation;
- . 1 phase de dénaturation.

Le facteur Stuart participe à la deuxième phase.

Dans la thrombino-formation, la place du facteur Stuart ne semble pas bien définie.

Il semble qu'il agisse en cofacteur de la thromboplastine et non pas en accélérateur de la thrombinoformation. Puis les propriétés physico-chimiques de ce facteur sont étudiées :

Il est stable à la température de la pièce pendant quelques jours, modérément stable à basse température (quelques semaines), et très stable à la congélation (plusieurs mois);

Il est détruit à 65° en deux minutes et demi;

Le facteur Stuart est stable entre les pH 6 et 9 et détruit rapidement au-dessus et en dessous de ces valeurs.

Le facteur Stuart est adsorbé :

- par le sulfate de Baryum,
- par l'hydroxyde d'alumine,
- par filtre de Seitz,
- par le phosphate tricalcique.

. Il est élué par des solutions de citrate de sodium; il est soluble dans l'eau distillée; il n'est pas activé par le contact du verre ou de l'amiante;

. Le facteur Stuart migre dans un champs électrophorétique avec la fraction des globulines  $\alpha$ .

Après avoir essayé de placer le facteur Stuart dans le déroulement des phases de la coagulation sanguine et décrit les propriétés physico-chimiques de ce facteur, nous avons étudié les techniques et tests permettant d'orienter vers le diagnostic de cette affection puis d'affirmer ce diagnostic.

Ce sont :

- le temps de Quick;
- le test d'Owren et Koller;
- le test de génération de la thromboplastine;
- le temps de Stypven.

Avant d'étudier les différents cas décrits dans la littérature de cette affection, nous avons précisé les caractéristique des déficits congénitaux en un facteur du complexe prothrombinique autre que le facteur Stuart pour les différencier de ce dernier.

Le déficit en facteur V ou proaccélélerine est caractérisé par :

. *du point de vue clinique* : des syndromes hémorragiques plus ou moins graves;

. *du point de vue biologique* : un temps de Quick très allongé un T.G.T. plasmatique perturbé, un taux de proaccélélerine diminué;

— Le déficit en prothrombine ou facteur II : c'est un syndrome hémorragique de type varié, le diagnostic est fait par le dosage de la prothrombine vraie qui est toujours très inférieure à la normale, au voisinage de 10 p. 100;

— Le déficit en proconvertine ou facteur VII qui est une affection très voisine du déficit en facteur Stuart. C'est la maladie d'Alexandre

caractérisée par un syndrome hémorragique qui peut être extrêmement grave (trois formes mortelles chez des nouveaux-nés ont été observées) et par un bilan d'hémostase et de la coagulation perturbé :

le temps de Quick est prolongé;

le taux de proconvertine est très bas;

le test de génération de la thromboplastine est normal ainsi que le temps de Stypven.

Ceci permet de différencier cette affection du déficit en facteur Stuart.

La maladie par déficit en facteur Stuart est étudiée à travers les différents cas publiés dans la littérature mondiale.

La synthèse de ces observations nous permet de préciser, tout d'abord, les caractères cliniques de cette affection.

Cette maladie frappant indifféremment les deux sexes, se manifeste le plus souvent dans les premières années de la vie; elle peut se présenter sous plusieurs formes.

La forme grave, se révèle précocément, par des hémorragies de types très variés, sans prédominance d'un type particulier d'hémorragie. Dans cette forme, les épisodes hémorragiques sont suivis d'un état anémique.

La forme moyenne se révèle parfois seulement à l'âge adulte. Des incidents hémorragiques à type d'hématomes ou d'épistaxis sont apparus dans l'enfance mais passés presque inaperçus et c'est à l'occasion d'hémorragies post-opératoires ou du post-partum que se révèle ce trouble de la coagulation.

Enfin, la forme latente ne se manifeste pas cliniquement, seuls les tests de coagulation sont perturbés, le taux de facteur Stuart dans le sang est diminué. C'est une découverte de laboratoire chez les parents ou collatéraux de malade présentant un déficit grave.

Le diagnostic de cette affection ne peut être fait que par un bilan de l'hémostase et de la coagulation complet :

- . le temps de Quick est toujours très prolongé;
- . le test de génération de la thromboplastine sérique est pathologique;
- . le temps de Stypven est anormalement augmenté;
- . la consommation de la prothrombine est diminuée;
- . le taux du facteur Stuart est très bas;
- . tous les autres tests sont normaux.

L'évolution de cette affection est variable suivant l'intensité du déficit. Dans l'immédiat, et dans le cas d'un épisode hémorragique grave, elle se fait vers l'anémie aiguë si aucune thérapeutique n'est opposée à cet état mais les transfusions, qui relèvent le taux du facteur Stuart, vont permettre d'assurer l'hémostase.

La durée de vie du facteur Stuart « in vivo » étant de 2,85 jours, les transfusions doivent se renouveler à l'occasion de chaque épisode hémorragique.

Des fractions riches en facteurs du complexe prothrombine et en particulier en facteur Stuart ont été préparées : fractions P.P.S.B. et plus récemment, fraction C.S.B. Cette fraction, préparée à partir de plasma frais, a une concentration en facteur Stuart très élevée et son activité est 23,2 fois supérieure à celle du plasma. (Une injection de 30 à 40 ml est nécessaire pour un adulte.)

Un traitement prophylactique de l'hémorragie par une injection de fraction ou une transfusion, présente un grand intérêt pour ces malades si l'on prévoit une intervention chirurgicale, si minime soit-elle, ou un accouchement.

Du point de vue génétique, une égale fréquence d'hommes et de femmes atteints de cette affection nous autorise à penser que ce déficit n'est pas lié à la perturbation d'un gène porté par les hétérochromosomes.

La mutation se produit sur un groupe de linkage, sur un chromosome ou une paire de chromosomes appartenant au système autosomique.

Les homozygotes seuls présentent des manifestations cliniques de la maladie; chez les hétérozygotes, il semble que le gène non atteint assure à lui seul la synthèse du facteur X en quantité suffisante pour qu'il n'y ait pas d'hémorragie.

L'étude biologique de ces déficits montrent que les déficits congénitaux ne sont pas toujours isolés mais parfois associés. Si dans le premier cas il peut s'agir d'une mutation ponctuelle, dans le deuxième cas il s'agit d'une amputation de chromosome.

La rareté des cas de déficit en facteur Stuart publiés nous permet de penser que ce type de mutation est très exceptionnel chez l'homme et qu'il se produit dans une zone du cistron qui n'est pas une région de mutation très fréquente.

Nos observations nous ont permis d'étudier un cas de déficit congénital familial chez deux membres de la même famille qui, ayant présenté des manifestations cliniques graves, sont considérés comme des homozygotes et tous les autres membres de la fratrie ne présentant pas de troubles de la coagulation sont considérés comme des hétérozygotes.

Du point de vue clinique nos malades ont présenté des hémorragies du post-partum, des hémorragies digestives, des hémorragies après des avulsions dentaires.

Ces malades ont été traités par des transfusions de sang et injection de plasma.

L'étude biologique a montré un temps de Quick très allongé, un test de génération de la thromboplastine sérique pathologique, un temps Stypven anormalement prolongé.

Le dosage du facteur Stuart dans le sang de ces malades a été fait d'après la technique de DE POTTER et DE VRIES, inspirée de celle de BACHMANN, DUCKERT et KOLLER, c'est une application du temps de Stypven-céphaline à un plasma modifié par l'adjonction d'un milieu qui apporte un excès de la prothrombine et de la proaccélérine. Dans ces conditions, le temps trouvé ne dépend plus que du facteur Stuart.

Une courbe d'étalonnage a été faite et le taux de facteur Stuart calculé. Chez les malades, les taux de facteur Stuart ont été trouvés abaissés mais moins que dans les cas publiés dans la littérature.

Chez les parents, les taux de facteur Stuart se sont avérés normaux. Par contre, les taux d'activité prothrombinique totale sont perturbés : 45 à 85 p. 100.

Les résultats permettent de souligner la sensibilité du temps de Quick parmi nos méthodes d'exploration de ces syndromes hémorragiques.

Nos cas semblent entrer dans le cadre général exposé par les auteurs. Le syndrome hémorragique ne se manifeste que chez les homozygotes. Les hétérozygotes sont cliniquement sains.



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] ALAGILLE. — Dosages différentiels de proconvertine, de prothrombine et de proaccéléline. *Revue Fr. Et. Clin. Biol.* (1957) **2**, 517.
- [2] ALEXANDER B., GOLDSTEIN R., LANDWEHR G., COOK C. D. — Congénital S.P.C.A. deficiency : A hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhages rectified by serum and serum fractions. *J. Clin. Invest.* (1951), **30**, 596.
- [3] BACHMANN F., DUCKERT F., et KOLLER F. — The Stuart — Prower factor assay and its clinical signification. *Thromb. Diath. Haem.* (1958) **2**, 24.
- [4] BACHMANN F., DUCKERT F., GEIGER M., BAER, KOLLER F. — Differentiation of the factor VII complex studies on the Stuart Prower factor. *Thromb. Diath. Haemor.* (1957) **1**, 169.
- [5] BACHMANN F., DUCKERT F., FLUCKIGER P., HITZIG Q., KOLLER F. — Über einen neuartigen kongenitalen gerinnungsdefekt (Mangel an Stuart faktor). *Thromb. Diath. Haem.* (1957), **1**, 87.
- [6] BEAUMONT J.L., BERNARD Jean. — Hypoconvertinémie congénitale hémorragipare. *Presse Méd.* (1952), **70**, 1496.
- [7] BIGGS R. — Some observations on the blood of patients with « Factor VII » deficiency ». *Brit. J. Haemat.* (1956) **2**, 412.
- [8] BIGGS R., DOUGLAS A.S. — The thromboplastin generation test. *J. Clin. Path.* (1953) **6**, 23.
- [9] BLATRIX Ch., SOULIER J.P. — Préparation d'une fraction riche en prothrombine, proconvertine, Facteur Stuart et Facteur anti-hémophilique B (Fraction P.P.B.). *Path. Biol.* (1959) **7**, 2477, 2486.
- [10] BORCHGREVINK C.F., EGEGERG O., POOL J.C., SKULASON T., STORMORKEN H., WAALER B. — A study of a case of congenital ypo-prothrombineemia. *Brit. J. Haemat.* (1959) **5**, 294.
- [11] BRENNAN J., MONTO R.W., SHAFER H.C. — Hemorrhagic diathesis due to Ac. globulin deficiency. *Am. J. Clin. Path.* (1952) **22**, 150.

- [12] CADÉRAS DE KERLEAU J., DURAND J., IZARN P., VIALA J.L. — Hémorragie de la délivrance et des suites de couches par carence en facteur Stuart. *Société Nationale de Gynécologie et Obstétrique*. Groupement de Montpellier (séance du 24 mars 1961).
- [13] CAEN J. — Le temps de Stypven. *Path. Biol.* (1961), 9, 1801.
- [14] CAEN J., BEAUMONT J.L., BERNARD J. — Deficit en facteur Stuart. Étude biologique *Rev. Franç. Études Cliniques et biologiques* (1958) 3, 161, 163.
- [15] CAEN J., LARRIEU M.F., BERNARD J. — Utilisation du P.P.B. dans les déficits congénitaux en un facteur du complexe prothrombinique. *Path. Biol.* (1959), 7, 2525.
- [16] CROCKETT C.L., SHOTTON D., CRADDOK C.G., LEAWELL B.S. — Hypoprothrombinemia : Studies of a case of the idiopathic type and the effect of serum administration. *Blood* (1949) 4, 1298.
- [17] CROIZAT P., FAVRE-GILLY J., THOUVEREZ J.P. — Hémostasie et coagulation (techniques usuelles). Éditions de la Tourelle (St-Mandé) 1962, 105.
- [18] DE NICOLA P. — Preliminary observations on Stuart factor in occupational conditions *Thromb. Diath. Haemor.* (1959) supp. IV, 37,39.
- [19] DENSON K.W. — Electrophoretic Studies of the Prower Factor : a Blood coagulation Factor whide differs from factor VII. *Brit. J. Haemat.* (1958) 4, 313.
- [20] DENSON K.W. — The specific assay of Prower-Stuart factor and factor VII. *Acta Haemat.* (1961) 25, 105, 120.
- [21] DE VRIES, ALEXANDER B., GOLDSTEIN R. — A factor in serum which accelerates the conversion of prothrombin to thrombin. Its determination and some physiologic and biochemical properties. *Blood*, (1949) 4, 247.
- [22] DIDISHEIM P., LOEB J., BLATRIX C. et SOULIER J. P. — Préparation of a human plasma fraction rich in prothrombin, proconvertin, Stuart Factor and P.T.C. and a Study of its activity and toxicity in rabbits and man. *J. Lab. Clin. Med.* (1959) 53, 322.
- [23] DISCHE F.E. — Blood clotting substances with « factor VII » activity : A comparaison of some congenital and acquired deficiencies. *Brit. J. Haemat.* (1958) 4, 201.
- [24] DORMONT J. — Deficits congenitaux en un facteur du complexe prothrombinique. *Path. Biol.* (1959) 7, 2567.
- [25] DUCKERT F. — On the properties of the Stuart-Prower factor. *Thromb. diath. Haemorr.* (1959) supp. IV, 32, 36.
- [26] FERGUSON J.H. — Methode of studying New clotting Factors. *Thromb. diath. Haemorr.* (1959) Supp. IV, 37, 39.
- [27] FISCH U., DUCKERT F. — Somme aspects of kinetics of the first stages of blood thromboplastin formation. *Thromb. Diath. Haemorr.* (1959), 3, 98.
- [28] FRANCK E., BILHAN N., EKREN H. — Die parahaemophilie (Owren). Eine neue form der hamorrhagische diathese. *Acta Haematol.* (1950) 3, 70.

- [29] FRICK P.G., HAGEN P.S. — Congenital familial deficiency of the stable prothrombine conversion factor; restudy of case originally reported as « idiopathic » hypothyroidism. *J. Lab. Clin. Méd.*, 1953, **42**, 212-223.
- [30] GRAHAM J.B. — Stuart clotting defect and Stuart factor. Discussion (1-8). *Thromb. diath. Haemorr.* (1959) supp. IV 22, 31 et 85, 112.
- [31] GRAHAM J.B., BARROW E., HOUGIE E.C. — Stuart clotting defect. II Genetic aspects of a « new » hemorrhagic state. *J. Clin. Invest.* (1957) **36**, 497.
- [32] GROUCHY J. DE — La notion de gène — conception classique et conception moderne. I. Le gène mendélien. *Rev. Fr. Et. Clin. et biologique* (1959) IV, **2**, 167, 172.
- [33] GROUCHY J. DE — La notion de gène — conception classique et conception moderne. II. Le matériel héréditaire. *Rev. Fr. Et. Clin. et biologique* (1959) IV, **5**, 477, 482.
- [34] GROUCHY J. DE — La notion de gène — conception classique et conception moderne. III. Le Cistron. *Revue Fr. Et. Clin. et biologique* (1959) IV, **8**, 830, 838.
- [35] HARTERT H. — Stuart factor and thromboelastography. *Thromb. Diath. Haemorr.* (1959) supp. IV, 42, 46.
- [36] HORDER M.H. — Der Stuart Faktor während der cumarintherapie. *Thromb. Diath. Haemorr.* (1958) **2**, 170.
- [37] HORDER M.H., SOKAL G. — Inhibitoren studien bei familiären Faktor V Mangel. *Acta, Haematol.* (1955) **14**.
- [38] HOUGIE C. — Studies on the fate of coagulation factors during the clotting of normal and pathological Blood. *Thrombosis Diath. Haemorr.* (1959) **3**, 578.
- [39] HOUGIE C., BARROW E., GRAHAM J.B. — Stuart, clotting defect I. Segregation of an hereditary hemorrhagic state from the heterogenous group herefore called « stable factor » (S.P.C.A., proconvertine, F. VII deficiency). *J. Clin. Invest.* (1957), **30**, 485, 496.
- [40] HOUGIE C., BUTING B. — Separation of Factor VII an Stuart factor by DEAE cellulose. *Thromb. diath. Haemorr.* (1959) supp. IV, 40, 42.
- [41] HOUGIE C., BARROW E., GRAHAM J. — The Stuart Factor : A hitherto unrecognized blood coagulation Factor. Proceedings of the sixth Congress of the international Society of Blood transfusion in conjunction with the ninth Annual Meeting of the American Ass. of blood Banks (1956), 336, 340.
- [42] HOUGIE C., GRAHAM J.B. — The blood clotting role and mode of inheritance of the Stuart factor a new clotting factor distinct from S.P.C.A. *Sixth Congress Internat. Soc. Blood Transfusion* Boston (3, 8 sept. 1956) **72**, 80, 81.
- [43] HURON R., RUFFIE J. — Les méthodes en génétique générale et en génétique humaine. Masson et Cie (1958).
- [44] IZARN P. — Cours du C.E.S. d'hématologie (1963). Institut d'Hématologie, Montpellier.

- [45] JOHNSTON C.L., FERGUSON H.J., O'HANLON A.F., BLACK W.L. — The fate of Factor VII et Stuart Factor during the clotting of normal blood. *Thrombosis Diath. Haemat.* (1959) **3**, 367.
- [46] JURGENS J. — Kongenitaler faktor VII (S.P.C.A.) Mangel als Ursache einer hämophilieartigen hämorrhagischen Diathèse. *Acta Haemat.* (1956) **16**, 181.
- [47] KOLLER F. — History of Factor X. *Thromb. Diath. Haemorr.* (1959) supp. IV, 58, 65.
- [48] KOLLER F. — Le Facteur X. *Rev. Hematol.* (1955) **10**, 362, 367.
- [49] KOLLER F. — La conception actuelle de la coagulation du sang. *J. de physiol.* (1961) **53**, 131, 144.
- [50] LEROUX M.E. — Le Centenaire de la découverte de la théorie enzymatique de la coagulation. *Hémostase* (1961) **1**, 295, 300.
- [51] LEWIS J.H., FRESH J.W., FERGUSON J.H. — Congenital hypoconvertinemia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1953) **84**, 651.
- [52] MARKOSSIAN A.A. — Le Système de coagulation sanguine. *Hémostase* (1962) **2**, 101, 106.
- [53] MOUGNIOT G. — Le test de génération de la thromboplastine. *Thèse Doct. Pharm.* Montpellier (1960) 77 p.
- [54] NEWCOMB T., MATTER M., CONROY L., DEMARSH Q.B., FINCH C.A. — Congenital hemorrhagic dathesis of the prothrombine complex. *Am. J. Med.* (1956) **20**, 789.
- [55] NICOLA P. DE — Report of the sub committee ou new clotting Factors. *Thromb. Diath. Haemorr.* (1959) supp. IV.
- [56] PEACOCK A.C. — Formation of thromboplastic activity with Russell's viper venom. *J. Lab. Clin. Med.* (1961) **57**, 703, 710.
- [57] PECHET L., ALEXANDER B., TISCHKOFF G.H. — Séparation, interaction and properties of clotting components essential for prothrombine activation with special reference to Stuart factor. *Thromb. Diath. Hemorr.* (1959) supp. IV, 47, 57.
- [58] QUICK A.J., Ph. — Coagulation du sang et hémostase. *Hémostase* (1962) **1**, 2.
- [59] QUICK A.J., HUSSEY C.V. — Hoemophilia — like states in girls. *Lancet* (1958) **1**, 1294.
- [60] QUICK A.J., PISCIOOTTO A.V., HUSSEY C.V. — Congenital hypo-prothrombinemic states. *Arch. Int. Med.* (1955) **95**, 2.
- [61] RABY C. — Hemostase et coagulation. *Service de propagande* Édition information (1959) **137**.
- [62] REZAKOVIC D., PLEHO A. — Un cas d'hypoconvertinemie congenitale. *Le Sang* (1960) **39**, 857, 858.
- [63] ROSS J., VAN ARKEL C., VERLOOP H.C. — A new family with Stuart. Prower deficiency. *Thromb. Diath. Haem.* (1959) **3**, 59.
- [64] SCHULTZE H. E., SCHWICK G. — Über eine neuartige hamorrhagische diathese. *Blut* (1957) **3**, 133.
- [65] SERRE L., IZARN P. — Une nouvelle méthode d'hémostase locale par le plasma humain concentré coagulé par la thrombine en présence de calcium. *P.M.* (1960) **68**, 50, 1891.

- [66] SISE H.S., LAVELLE S.M., BECKER — A methode for assay of Stuart Factor. *Proceeding of the society for Experimental Biology and Medicine*. **96**, 662, 664.
- [67] SOULIER J.P., BLATRIX Ch., PROU-WARTELLE O., VIGNAL A. — Préparation d'une fraction sérique riche en convertine (VII), facteur Stuart (X) et facteur anti-hémophilique B (IX). Fraction C.S.B. Étude expérimentale chez le lapin. *Nouv. Rev. Fr. d'Hématologie* (1962), **2**, **1**, 27, 38.
- [68] SOULIER J.P., MANDALAKI I. — Surveillance et traitement par les dicoumariniques. Études des différents tests de laboratoire. *La presse Médicale* (1962) **70**, 44, 2041, 2044.
- [69] STEFANOVIC S., MILOSAVLJEVIC A., STEFANOVIC R. — Deux cas d'hypoconvertinémie congénitale. *Le sang* (1955) **26**, 315
- [70] TELFER T.P., DENSON K.W., WRIGHT D.R. — A new coagulation defect. *Brit. J. Haemat.* (1956) **2**, 308.
- [71] TSÉVRÉNIS M., PRIOVOLOS J., MANDALARI T., PHILIS M., SYMVOULJDIS A. — Contribution à l'étude du phénomène facteur X propos de cas personnels. *Thromb. Diath. Haem.* (1961) **5**, 121, 135.
- [72] VAN BELL D.J. — Parahémophilie. *Academisch Proefschrift*, Utrecht (1952).



## TABLE DES MATIÈRES

|                    |   |
|--------------------|---|
| INTRODUCTION ..... | 9 |
|--------------------|---|

### CHAPITRE PREMIER

#### LA COAGULATION SANGUINE — SON EXPLORATION

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| A. — Les différentes étapes de la coagulation .....                                      | 19 |
| B. — La nomenclature des facteurs de la coagulation .....                                | 24 |
| C. — Les examens permettant d'explorer les différentes étapes<br>de la coagulation ..... | 25 |
| D. — La place du facteur Stuart .....                                                    | 28 |
| 1 <sup>o</sup> Dans la thromboplastinoformation .....                                    | 28 |
| 2 <sup>o</sup> Dans la thrombinoformation .....                                          | 31 |

### CHAPITRE II

#### LE FACTEUR STUART

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| A. — Les propriétés du facteur Stuart .....                 | 33 |
| B. — Les techniques permettant de déceler son déficit ..... | 39 |

### CHAPITRE III

#### LES DÉFICITS CONGÉNITAUX EN UN DES FACTEURS DU COMPLEXE PROTHROMBINIQUE

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| A. — Déficits congénitaux en facteur V .....     | 45 |
| B. — Déficits congénitaux en prothrombine .....  | 48 |
| C. — Déficits congénitaux en proconvertine ..... | 48 |

### CHAPITRE IV

#### ÉTUDE DES DIFFÉRENTS CAS PUBLIÉS DANS LA LITTÉRATURE

## CHAPITRE V

### LA MALADIE PAR DÉFICIT EN FACTEUR STUART

|                                                    |    |
|----------------------------------------------------|----|
| A. — Synthèse de l'ensemble des observations ..... | 71 |
| 1 <sup>o</sup> Étude clinique .....                | 71 |
| 2 <sup>o</sup> Étude de laboratoire .....          | 73 |
| 3 <sup>o</sup> Évolution .....                     | 73 |
| 4 <sup>o</sup> Héritéité .....                     | 74 |
| 5 <sup>o</sup> Traitement .....                    | 75 |
| B. — Apport de nos observations .....              | 79 |
| 1 <sup>o</sup> Du point de vue clinique .....      | 79 |
| 2 <sup>o</sup> Du point de vue biologique .....    | 83 |
| 3 <sup>o</sup> Du point de vue génétique .....     | 85 |
| 4 <sup>o</sup> Du point de vue thérapeutique ..... | 91 |
| RÉSUMÉ ET CONCLUSION .....                         | 93 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                | 99 |

## S E R M E N T

---

*En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !*

---



En ma qualité de Censeur de tour  
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

**Étude du déficit congénital en  
facteur Stuart.**

Je pense que la Faculté peut en  
permettre l'impression :

Montpellier, le 15-2-1964

*Le Professeur,*

CAZAL

Vu :

*Le Doyen,*

TURCHINI

Vu et permis d'imprimer :

*Le Recteur,*

G. RICHARD

---

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



C A U S S E  
CASTELNAU  
IMPRIMEURS  
**MONTPELLIER**





C A U S S E  
CASTELNAU  
IMPRIMEURS  
MONTPELLIER